

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

REC'D 31 AUG 2001

WIPO PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 1137/PM	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR00/01790	Date du dépôt international (jour/mois/année) 27/06/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 02/07/1999
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07D295/06		
Déposant SANOFI-SYNTHELABO et al.		

RECEIVED

MAY 21 2003


TECH CENTER 1600/2900

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 6 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
 - ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☒ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 29/01/2001	Date d'achèvement du présent rapport 29.08.2001
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Gregoire, A N° de téléphone +49 89 2399 2994



**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/01790

I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)):

Description, pages:

1-59 version initiale

Revendications, N°:

1-14 version initiale

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, n°s :
- ☐ des dessins, feuilles :

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/01790

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 1-14
	Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications
	Non : Revendications 1-14
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-14
	Non : Revendications

2. Citations et explications
voir feuille séparée

VI. Certain documents cités

1. Certains documents publiés (règle 70.10)
et / ou

2. Divulgations non écrites (règle 70.9)

voir feuille séparée

Concernant le point V

Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1) Il est fait référence aux documents suivants :

- D1: WO 98 04251 A (BROECK DIDIER VAN ; SANOFI SA (FR); FERRARA PASCUAL (FR); PAUL RAYM) 5 février 1998 (1998-02-05)
- D2: FR-A-2 159 369 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 22 juin 1973 (1973-06-22)
- D3: WO 89 12443 A (FISONS CORP) 28 décembre 1989 (1989-12-28)
- D4: DATABASE CHEMABS [en ligne] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; OMIYA, TOSHIMICHI: 'N-Cinnamyl-N'-benzhydrylpiperazines' retrieved from STN Database accession no. 83:97373 XP002153654 & JP 50 004086 A (FUJIKAWA AND CO., LTD., JAPAN) 16 janvier 1975 (1975-01-16)
- D5: WO 95 30659 A (WARNER LAMBERT CO) 16 novembre 1995 (1995-11-16)
- D6: EP-A-0 461 986 (SANOFI SA) 18 décembre 1991 (1991-12-18) cité dans la demande
- D7: DATABASE CHEMABS [en ligne] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; BASARAB, GREGORY S. ET AL: 'Design of sterol reductase inhibitors. Insights into the binding conformation of tertiary amine fungicides' retrieved from STN Database accession no. 118:2375 XP002153652 & ACS SYMP. SER. (1992), 504(SYNTH. CHEM. AGROCHEM. III), 414-27 ,
- D8: DATABASE CHEMABS [en ligne] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ZHANG, MING QIANG ET AL: 'Novel stereoselective calcium channel ligands of the diphenylalkylamine-type' retrieved from STN Database accession no. 119:130911 XP002153653 & BIOORG. MED. CHEM. LETT. (1992), 2(10), 1283-8 ,
- D9: ZHANG, M. Q. ET AL: 'Calcium antagonism and structure-affinity relationships of terfenadine, a histamine H1 antagonist, and some related compounds' J. PHARM. PHARMACOL., vol. 45, no. 1, 1993, pages 63-66, XP000964893

- D10: ZHANG M -Q ET AL: 'OPTICALLY ACTIVE ANALOGUES OF EBASTINE: SYNTHESIS AND EFFECT OF CHIRALITY ON THEIR ANTIHISTAMINIC AND ANTIMUSCARINIC ACTIVITY' CHIRALITY,US,WILEY-LISS, NEW YORK, vol. 6, no. 8, 1994, pages 631-641, XP000613077 ISSN: 0899-0042
- D11: REITZ, ALLEN B. ET AL: 'Orally Active Benzamide Antipsychotic Agents with Affinity for Dopamine D2, Serotonin 5-HT1A, and Adrenergic.alpha.1 Receptors' J. MED. CHEM. , vol. 41, no. 12, 1998, pages 1997-2009, XP002153651

2) Nouveauté (Art. 33 (1) et (2) PCT) :

La présente demande remplit les conditions de l'art. 33 (2) PCT puisqu'aucun des composés revendiqués ne figure dans l'état de la technique. Les conditions définissant R₁ vis à vis de X et Y excluent les composés de D1, D6 et D12, l'absence par exemple de substituent sur l'amine cyclique formée par R₂ et R₃, ceux des documents D2-D5 et D7-D11.

3) Activité inventive (Art. 33 (1) et (3) PCT) :

Le problème technique soulevé par la présente demande est la mise à disposition de nouveaux composés liant les récepteurs sigma et donc utilisables comme antipsychotiques. D12 décrit des dérivés de la phénylpropénylamine proches de ceux de la présente demande utilisés pour leurs propriétés psychostimulantes, antispasmodiques, hypotensives et analgésiques. Bien que les récepteurs sigma ne soient pas mentionnés dans ce document datant de 1975, certains composés comme ceux des exemples 3, 4 et 9 sont considérés comme très proches de ceux de la présente invention se différenciant uniquement par l'absence d'un substituent comme ceux de D6. Les composés de D6 sont clairement identifiés comme antipsychotiques par action sur les récepteurs sigma. Ils se différencient de la présente invention par la présence d'un seul substituent sur le groupe phényle lorsque Y est un cyclohexyle non-substitué (exemples 1, 2, 5 et 6) ou par l'absence de substituent si Y est un phényle non-substitué. Un substituent supplémentaire, pouvant être de même nature, est donc introduit dans la présente demande par rapport à l'état de la technique sur le phényle ("interne" ou terminal)

ou le cyclohexyle terminal. Ceci étant considéré comme une modification structurelle évidente, le problème technique à résoudre est la mise à disposition de composés possédant une propriété inattendue par rapport à ceux de l'état de la technique. L'inventeur indique de façon générique que la métabolisation de ces composés est différente de ceux de D6 en particulier vis à vis de la dépendance au cytochrome P450. Aucune donnée expérimentale spécifique ne confirme cette information.

En l'absence de ces données, une activité inventive ne peut être reconnue pour la présente demande qui ne remplit donc pas les conditions de l'Art. 33 (3) PCT.

Concernant le point VI**Certains documents cités**

D12 : FR 2 249 659 (F. KRAUSZ, CM INDUSTRIES (FR)) 30 Mai 1975 (1975-05-30).

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 1137D/LS	POUR SUITE voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après A DONNER	
Demande internationale n° PCT/FR 00/ 01790	Date du dépôt international (jour/mois/année) 27/06/2000	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 02/07/1999
Déposant SANOFI-SYNTHELABO et al.		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 5 feuilles.



Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. Base du rapport

a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.



la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

b. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :



contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.



déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.



remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.



remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.



La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.



La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le **titre**,



le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.



Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

N-ARALKYL AMINES CYCLIQUES ANTIPSYCHIOTIQUES

5. En ce qui concerne l'**abrégé**,



le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant



le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure **des dessins** à publier avec l'abrégé est la Figure n°



suggérée par le déposant.



parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.



parce que cette figure caractérise mieux l'invention.



Aucune des figures n'est à publier.

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

REC'D 31 AUG 2001

WIPO PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)



Référence du dossier du déposant ou du mandataire 1137/PM	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR00/01790	Date du dépôt international (jour/mois/année) 27/06/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 02/07/1999
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07D295/06		
Déposant SANOFI-SYNTHELABO et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 6 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
 - ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☒ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 29/01/2001	Date d'achèvement du présent rapport 29.08.2001
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Gregoire, A N° de téléphone +49 89 2399 2994 

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/01790

I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)*):

Description, pages:

1-59 version initiale

Revendications, N°:

1-14 version initiale

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, n°s :
- ☐ des dessins, feuilles :

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/01790

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 1-14
	Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications
	Non : Revendications 1-14
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-14
	Non : Revendications

- 2. Citations et explications
voir feuille séparée**

VI. Certain documents cités

- 1. Certains documents publiés (règle 70.10)
et / ou**

- 2. Divulgations non écrites (règle 70.9)**

voir feuille séparée

Concernant le point V

Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1) Il est fait référence aux documents suivants :

- D1: WO 98 04251 A (BROECK DIDIER VAN ;SANOFI SA (FR); FERRARA PASCUAL (FR); PAUL RAYM) 5 février 1998 (1998-02-05)
- D2: FR-A-2 159 369 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 22 juin 1973 (1973-06-22)
- D3: WO 89 12443 A (FISONS CORP) 28 décembre 1989 (1989-12-28)
- D4: DATABASE CHEMABS [en ligne] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; OMIYA, TOSHIMICHI: 'N-Cinnamyl-N'-benzhydrylpiperazines' retrieved from STN Database accession no. 83:97373 XP002153654 & JP 50 004086 A (FUJIKAWA AND CO., LTD., JAPAN) 16 janvier 1975 (1975-01-16)
- D5: WO 95 30659 A (WARNER LAMBERT CO) 16 novembre 1995 (1995-11-16)
- D6: EP-A-0 461 986 (SANOFI SA) 18 décembre 1991 (1991-12-18) cité dans la demande
- D7: DATABASE CHEMABS [en ligne] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; BASARAB, GREGORY S. ET AL: 'Design of sterol reductase inhibitors. Insights into the binding conformation of tertiary amine fungicides' retrieved from STN Database accession no. 118:2375 XP002153652 & ACS SYMP. SER. (1992), 504(SYNTH. CHEM. AGROCHEM. III), 414-27 ,
- D8: DATABASE CHEMABS [en ligne] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ZHANG, MING QIANG ET AL: 'Novel stereoselective calcium channel ligands of the diphenylalkylamine-type' retrieved from STN Database accession no. 119:130911 XP002153653 & BIOORG. MED. CHEM. LETT. (1992), 2(10), 1283-8 ,
- D9: ZHANG, M. Q. ET AL: 'Calcium antagonism and structure-affinity relationships of terfenadine, a histamine H1 antagonist, and some related compounds' J. PHARM. PHARMACOL., vol. 45, no. 1, 1993, pages 63-66, XP000964893

- D10: ZHANG M -Q ET AL: 'OPTICALLY ACTIVE ANALOGUES OF EBASTINE: SYNTHESIS AND EFFECT OF CHIRALITY ON THEIR ANTIHISTAMINIC AND ANTIMUSCARINIC ACTIVITY' CHIRALITY,US,WILEY-LISS, NEW YORK, vol. 6, no. 8, 1994, pages 631-641, XP000613077 ISSN: 0899-0042
- D11: REITZ, ALLEN B. ET AL: 'Orally Active Benzamide Antipsychotic Agents with Affinity for Dopamine D2, Serotonin 5-HT1A, and Adrenergic.alpha.1 Receptors' J. MED. CHEM. , vol. 41, no. 12, 1998, pages 1997-2009, XP002153651

2) Nouveauté (Art. 33 (1) et (2) PCT) :

La présente demande remplit les conditions de l'art. 33 (2) PCT puisqu'aucun des composés revendiqués ne figure dans l'état de la technique. Les conditions définissant R₁ vis à vis de X et Y excluent les composés de D1, D6 et D12, l'absence par exemple de substituent sur l'amine cyclique formée par R₂ et R₃, ceux des documents D2-D5 et D7-D11.

3) Activité inventive (Art. 33 (1) et (3) PCT) :

Le problème technique soulevé par la présente demande est la mise à disposition de nouveaux composés liant les récepteurs sigma et donc utilisables comme antipsychotiques. D12 décrit des dérivés de la phénylpropénylamine proches de ceux de la présente demande utilisés pour leurs propriétés psychostimulantes, antispasmodiques, hypotensives et analgésiques. Bien que les récepteurs sigma ne soient pas mentionnés dans ce document datant de 1975, certains composés comme ceux des exemples 3, 4 et 9 sont considérés comme très proches de ceux de la présente invention se différenciant uniquement par l'absence d'un substituent comme ceux de D6. Les composés de D6 sont clairement identifiés comme antipsychotiques par action sur les récepteurs sigma. Ils se différencient de la présente invention par la présence d'un seul substituent sur le groupe phényle lorsque Y est un cyclohexyle non-substitué (exemples 1, 2, 5 et 6) ou par l'absence de substituent si Y est un phényl non-substitué. Un substituent supplémentaire, pouvant être de même nature, est donc introduit dans la présente demande par rapport à l'état de la technique sur le phényle ("interne" ou terminal)

ou le cyclohexyle terminal. Ceci étant considéré comme une modification structurelle évidente, le problème technique à résoudre est la mise à disposition de composés possédant une propriété inattendue par rapport à ceux de l'état de la technique. L'inventeur indique de façon générique que la métabolisation de ces composés est différente de ceux de D6 en particulier vis à vis de la dépendance au cytochrome P450. Aucune donnée expérimentale spécifique ne confirme cette information.

En l'absence de ces données, une activité inventive ne peut être reconnue pour la présente demande qui ne remplit donc pas les conditions de l'Art. 33 (3) PCT.

Concernant le point VI**Certains documents cités**

D12 : FR 2 249 659 (F. KRAUSZ, CM INDUSTRIES (FR)) 30 Mai 1975 (1975-05-30).

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DES BREVETS

PCT

NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Commissioner
 US Department of Commerce
 United States Patent and Trademark
 Office, PCT
 2011 South Clark Place Room
 CP2/5C24
 Arlington, VA 22202
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE
 en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année)

05 avril 2001 (05.04.01)

Demande internationale no

PCT/FR00/01790

Référence du dossier du déposant ou du mandataire

1137D/LS

Date du dépôt international (jour/mois/année)

27 juin 2000 (27.06.00)

Date de priorité (jour/mois/année)

02 juillet 1999 (02.07.99)

Déposant

BOIGEGRAIN, Robert etc

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:



dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

29 janvier 2001 (29.01.01)



dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection



a été faite



n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI
 34, chemin des Colombettes
 1211 Genève 20, Suisse

no de télécopieur: (41-22) 740.14.35

Fonctionnaire autorisé

Henrik Nyberg

no de téléphone: (41-22) 338.83.38

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

REC'D 31 AUG 2001

WIPO PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 1137/PM	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR00/01790	Date du dépôt international (jour/mois/année) 27/06/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 02/07/1999
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07D295/06		RECEIVED MAY 23 2003 TECH CENTER 1600/2900
Déposant SANOFI-SYNTHELABO et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 6 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
 - ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☒ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 29/01/2001	Date d'achèvement du présent rapport 29.08.2001
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Gregoire, A N° de téléphone +49 89 2399 2994



RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR00/01790

I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)*):

Description, pages:

1-59 version initiale

Revendications, N°:

1-14 version initiale

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, n°s :
- ☐ des dessins, feuilles :

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/01790

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 1-14
	Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications
	Non : Revendications 1-14
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-14
	Non : Revendications

2. Citations et explications
voir feuille séparée

VI. Certain documents cités

1. Certains documents publiés (règle 70.10)
et / ou

2. Divulgations non écrites (règle 70.9)

voir feuille séparée

RAPPORT D'EXAMEN

Demande internationale n° PCT/FR00/01790

PRELIMINAIRE INTERNATIONAL - FEUILLE SEPAREE**Concernant le point V**

Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1) Il est fait référence aux documents suivants :

- D1: WO 98 04251 A (BROECK DIDIER VAN ; SANOFI SA (FR); FERRARA PASCUAL (FR); PAUL RAYM) 5 février 1998 (1998-02-05)
- D2: FR-A-2 159 369 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 22 juin 1973 (1973-06-22)
- D3: WO 89 12443 A (FISONS CORP) 28 décembre 1989 (1989-12-28)
- D4: DATABASE CHEMABS [en ligne] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; OMIYA, TOSHIMICHI: 'N-Cinnamyl-N'-benzhydrylpiperazines' retrieved from STN Database accession no. 83:97373 XP002153654 & JP 50 004086 A (FUJIKAWA AND CO., LTD., JAPAN) 16 janvier 1975 (1975-01-16)
- D5: WO 95 30659 A (WARNER LAMBERT CO) 16 novembre 1995 (1995-11-16)
- D6: EP-A-0 461 986 (SANOFI SA) 18 décembre 1991 (1991-12-18) cité dans la demande
- D7: DATABASE CHEMABS [en ligne] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; BASARAB, GREGORY S. ET AL: 'Design of sterol reductase inhibitors. Insights into the binding conformation of tertiary amine fungicides' retrieved from STN Database accession no. 118:2375 XP002153652 & ACS SYMP. SER. (1992), 504(SYNTH. CHEM. AGROCHEM. III), 414-27 ,
- D8: DATABASE CHEMABS [en ligne] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ZHANG, MING QIANG ET AL: 'Novel stereoselective calcium channel ligands of the diphenylalkylamine-type' retrieved from STN Database accession no. 119:130911 XP002153653 & BIOORG. MED. CHEM. LETT. (1992), 2(10), 1283-8 ,
- D9: ZHANG, M. Q. ET AL: 'Calcium antagonism and structure-affinity relationships of terfenadine, a histamine H1 antagonist, and some related compounds' J. PHARM. PHARMACOL., vol. 45, no. 1, 1993, pages 63-66, XP000964893

- D10: ZHANG M -Q ET AL: 'OPTICALLY ACTIVE ANALOGUES OF EBASTINE: SYNTHESIS AND EFFECT OF CHIRALITY ON THEIR ANTIHISTAMINIC AND ANTIMUSCARINIC ACTIVITY' CHIRALITY,US,WILEY-LISS, NEW YORK, vol. 6, no. 8, 1994, pages 631-641, XP000613077 ISSN: 0899-0042
- D11: REITZ, ALLEN B. ET AL: 'Orally Active Benzamide Antipsychotic Agents with Affinity for Dopamine D2, Serotonin 5-HT1A, and Adrenergic.alpha.1 Receptors' J. MED. CHEM. , vol. 41, no. 12, 1998, pages 1997-2009, XP002153651

2) Nouveauté (Art. 33 (1) et (2) PCT) :

La présente demande remplit les conditions de l'art. 33 (2) PCT puisqu'aucun des composés revendiqués ne figure dans l'état de la technique. Les conditions définissant R_1 vis à vis de X et Y excluent les composés de D1, D6 et D12, l'absence par exemple de substituent sur l'amine cyclique formée par R_2 et R_3 , ceux des documents D2-D5 et D7-D11.

3) Activité inventive (Art. 33 (1) et (3) PCT) :

Le problème technique soulevé par la présente demande est la mise à disposition de nouveaux composés liant les récepteurs sigma et donc utilisables comme antipsychotiques. D12 décrit des dérivés de la phénylpropénylamine proches de ceux de la présente demande utilisés pour leurs propriétés psychostimulantes, antispasmodiques, hypotensives et analgésiques. Bien que les récepteurs sigma ne soient pas mentionnés dans ce document datant de 1975, certains composés comme ceux des exemples 3, 4 et 9 sont considérés comme très proches de ceux de la présente invention se différenciant uniquement par l'absence d'un substituent comme ceux de D6. Les composés de D6 sont clairement identifiés comme antipsychotiques par action sur les récepteurs sigma. Ils se différencient de la présente invention par la présence d'un seul substituent sur le groupe phényle lorsque Y est un cyclohexyle non-substitué (exemples 1, 2, 5 et 6) ou par l'absence de substituent si Y est un phényl non-substitué. Un substituent supplémentaire, pouvant être de même nature, est donc introduit dans la présente demande par rapport à l'état de la technique sur le phényle ("interne" ou terminal)

ou le cyclohexyle terminal. Ceci étant considéré comme une modification structurelle évidente, le problème technique à résoudre est la mise à disposition de composés possédant une propriété inattendue par rapport à ceux de l'état de la technique. L'inventeur indique de façon générique que la métabolisation de ces composés est différente de ceux de D6 en particulier vis à vis de la dépendance au cytochrome P450. Aucune donnée expérimentale spécifique ne confirme cette information.

En l'absence de ces données, une activité inventive ne peut être reconnue pour la présente demande qui ne remplit donc pas les conditions de l'Art. 33 (3) PCT.

Concernant le point VI**Certains documents cités**

D12 : FR 2 249 659 (F. KRAUSZ, CM INDUSTRIES (FR)) 30 Mai 1975 (1975-05-30).

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

RECEIVED

JUL 9 2002

TECH CENTER 1600/2900

Applicant's or agent's file reference 1137D/LS	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR00/01790	International filing date (day/month/year) 27 June 2000 (27.06.00)	Priority date (day/month/year) 02 July 1999 (02.07.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 295/06		
Applicant SANOFI-SYNTHELABO		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input checked="" type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 29 January 2001 (29.01.01)	Date of completion of this report 29 August 2001 (29.08.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/01790

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

- ☒ the international application as originally filed.
- ☐ the description. pages 1-59 . as originally filed.
 pages _____ . filed with the demand.
 pages _____ . filed with the letter of _____ .
 pages _____ . filed with the letter of _____ .
- ☐ the claims. Nos. 1-14 . as originally filed.
 Nos. _____ . as amended under Article 19.
 Nos. _____ . filed with the demand.
 Nos. _____ . filed with the letter of _____ .
 Nos. _____ . filed with the letter of _____ .
- ☐ the drawings. sheets/fig _____ . as originally filed.
 sheets/fig _____ . filed with the demand.
 sheets/fig _____ . filed with the letter of _____ .
 sheets/fig _____ . filed with the letter of _____ .

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description. pages _____
- ☐ the claims. Nos. _____
- ☐ the drawings. sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-14	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-14	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-14	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations**1. Reference is made to the following documents:**

D1: WO 98 04251 A (BROECK DIDIER VAN; SANOFI SA (FR); FERRARA PASCUAL (FR); PAUL RAYM) 5 February 1998 (1998-02-05)

D2: FR-A-2 159 369 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 22 June 1973 (1973-06-22)

D3: WO 89 12443 A (FISONS CORP) 28 December 1989 (1989-12-28)

D4: DATABASE CHEMABS [online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; OMIYA, TOSHIMICHI: 'M-Cinnamyl-N'-benzhydrylpiperazines' retrieved from STN Database accession no. 83:97373 XP002153654 & JP 50 004086 A (FUJIKAWA AND CO., LTD., JAPAN) 16 January 1975 (1975-01-16)

D5: WO 95 30659 A (WARNER LAMBERT CO) 16 November 1995 (1995-11-16)

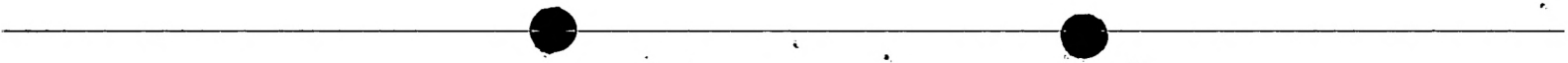
D6: EP-A-0 461 986 (SANOFI SA) 18 December 1991 (1991-12-18) cited in the application

D7: DATABASE CHEMABS [online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; BASARAB, GREGORY S. ET AL.: 'Design of sterol reductase inhibitors. Insights into the binding conformation of tertiary amine fungicides' retrieved from STN Database

accession no. 118:2375 XP002153652 & ACS SYMP. SER. (1992), 504 (SYNTH. CHEM. AGROCHEM. III), 414-27
D8: DATABASE CHEMABS [online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ZHANG, MING QIANG ET AL.: 'Novel stereoselective calcium channel ligands of the diphenylalkylamine type' retrieved from STN Database accession no. 119:130911 XP002153653 & BIOORG. MED. CHEM. LETT. (1992), 2(10), 1283-8,
D9: ZHANG, M. Q. ET AL.: 'Calcium antagonism and structure-affinity relationships of terfenadine, a histamine H1 antagonist, and some related compounds' J. PHARM. PHARMACOL., vol. 45, no. 1, 1993, page 63-66, XP000964893
D10: ZHANG, M. Q. ET AL.: 'OPTICALLY ACTIVE ANALOGUES OF EBASTINE: SYNTHESIS AND EFFECT OF CHIRALITY ON THEIR ANTIHISTAMINIC AND ANTIMUSCARINIC ACTIVITY' CHIRALITY, US, WILEY-LISS, NEW YORK, vol. 6, no. 8, 1994, pages 631-641, XP000613077 ISSN: 0899-0042
D11: REITZ, ALLEN B. ET AL.: 'Orally Active Benzamide Antipsychotic Agents with Affinity for Dopamine D2, Serotonin 5-HT1A, and Adrenergic.alpha.1 Receptors' J. MED. CHEM., vol. 41, no. 12, 1998, pages 1997-2009, XP002153651

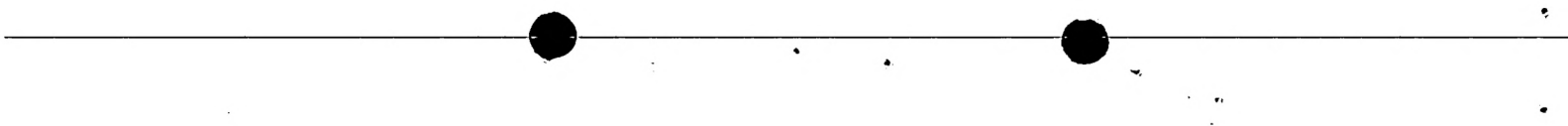
2. Novelty (PCT Article 33(1) and (2))

The present application complies with the requirements of PCT Article 33(2) because none of the compounds claimed is known from the prior art. The conditions defining R₁ relative to X and Y exclude the compounds of D1, D6 and D12, and the absence, e.g., of a substituent on the cyclic amine formed by R₂ and R₃ excludes those of documents D2 to D5 and D7 to D11.



3. Inventive step (PCT Article 33(1) and (3))

The technical problem addressed by the present application is that of providing novel sigma receptor binding compounds useful as antipsychotic agents. D12 describes phenylpropenylamine derivatives close to those of the present application and used for their psychostimulant, antispasmodic, hypotensive and pain-relieving properties. Although sigma receptors are not mentioned in this 1975 document, some compounds such as those of examples 3, 4 and 9 are considered to be very close to those of the present invention, which differ only by virtue of the absence of a substituent such as those of D6. The compounds of D6 are clearly identified as being antipsychotic agents in that they are active on sigma receptors. They differ from the present invention by virtue of the presence of a single substituent on the phenyl group when Y is unsubstituted cyclohexyl (examples 1, 2, 5 and 6), or by virtue of the absence of a substituent when Y is unsubstituted phenyl. An additional substituent, optionally having the same nature, has thus been added to the present application over the prior art on the ("internal" or terminal) phenyl or the terminal cyclohexyl. Since this is considered to be an obvious structural alteration, the technical problem to be solved is that of providing compounds that have an unexpected property relative to the prior art compounds. The inventor has indicated in generic terms that the metabolism of these compounds is different from that of the compounds of D6, especially as far as cytochrome P450 dependency is concerned. No specific experimental data confirms



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 00/01790

this information.

In the absence of such data, no inventive step can be acknowledged for the present application, which thus fails to comply with the requirements of PCT Article 33(3).

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D295/06 C07D295/02 C07D295/08 A61K31/55 A61P25/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 98 04251 A (BROECK DIDIER VAN ; SANOFI SA (FR); FERRARA PASCUAL (FR); PAUL RAYM) 5 février 1998 (1998-02-05) page 26 ---	1, 12
X	FR 2 159 369 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 22 juin 1973 (1973-06-22) page 9 ---	1, 12
X	WO 89 12443 A (FISONS CORP) 28 décembre 1989 (1989-12-28) page 23 -page 45; exemples 1-39 --- -/--	1, 12



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

E document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

L document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

O document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

P document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

& document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

23 novembre 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

08/12/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Bader, K



C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE CHEMABS 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; BASARAB, GREGORY S. ET AL: "Design of sterol reductase inhibitors. Insights into the binding conformation of tertiary amine fungicides" retrieved from STN Database accession no. 118:2375 XP002153652 abrégé & ACS SYMP. SER. (1992), 504(SYNTH. CHEM. AGROCHEM. III), 414-27 ,</p>	1
X	<p>--- DATABASE CHEMABS 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ZHANG, MING QIANG ET AL: "Novel stereoselective calcium channel ligands of the diphenylalkylamine-type" retrieved from STN Database accession no. 119:130911 XP002153653 abrégé & BIOORG. MED. CHEM. LETT. (1992), 2(10), 1283-8 ,</p>	1
X	<p>--- DATABASE CHEMABS 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; OMIYA, TOSHIMICHI: "N-Cinnamyl-N'-benzhydrylpiperazines" retrieved from STN Database accession no. 83:97373 XP002153654 abrégé & JP 50 004086 A (FUJIKAWA AND CO., LTD., JAPAN) 16 janvier 1975 (1975-01-16) page 665</p>	1
X	<p>--- ZHANG, M. Q. ET AL: "Calcium antagonism and structure-affinity relationships of terfenadine, a histamine H1 antagonist, and some related compounds" J. PHARM. PHARMACOL., vol. 45, no. 1, 1993, pages 63-66, XP000964893 page 64</p> <p>--- -/--</p>	1

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	ZHANG M -Q ET AL: "OPTICALLY ACTIVE ANALOGUES OF EBASTINE: SYNTHESIS AND EFFECT OF CHIRALITY ON THEIR ANTIHISTAMINIC AND ANTIMUSCARINIC ACTIVITY" CHIRALITY, US, WILEY-LISS, NEW YORK, vol. 6, no. 8, 1994, pages 631-641, XP000613077 ISSN: 0899-0042 page 638; tableau 2 ---	1
A	REITZ, ALLEN B. ET AL: "Orally Active Benzamide Antipsychotic Agents with Affinity for Dopamine D2, Serotonin 5-HT1A, and Adrenergic.alpha.1 Receptors" J. MED. CHEM., vol. 41, no. 12, 1998, pages 1997-2009, XP002153651 page 2000 ---	1,12-14
A	WO 95 30659 A (WARNER LAMBERT CO) 16 novembre 1995 (1995-11-16) page 20 ---	1,12-14
A	EP 0 461 986 A (SANOFI SA) 18 décembre 1991 (1991-12-18) cité dans la demande page 3 -----	1,12-14



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/01790

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9804251	A	05-02-1998	FR 2751645 A	30-01-1998
			AU 3855197 A	20-02-1998
			BR 9711606 A	24-08-1999
			CN 1226825 A	25-08-1999
			CZ 9900242 A	12-05-1999
			EP 0917464 A	26-05-1999
			HU 9902806 A	28-04-2000
			JP 2000500782 T	25-01-2000
			NO 990401 A	25-03-1999
			SK 7999 A	18-01-2000
FR 2159369	A	22-06-1973	AU 4862072 A	09-05-1974
			BE 790971 A	07-05-1973
			DE 2254893 A	17-05-1973
			JP 48056817 A	09-08-1973
			ZA 7207923 A	26-06-1974
WO 8912443	A	28-12-1989	US 4855462 A	08-08-1989
			US 4912222 A	27-03-1990
			AU 3850389 A	12-01-1990
			DK 39490 A	11-04-1990
			EP 0347123 A	20-12-1989
			JP 3500053 T	10-01-1991
			PT 90868 A	29-12-1989
JP 50004086	A	16-01-1975	NONE	
WO 9530659	A	16-11-1995	US 5486517 A	23-01-1996
			AU 2197895 A	29-11-1995
			ZA 9503752 A	11-01-1996
EP 0461986	A	18-12-1991	FR 2663328 A	20-12-1991
			AT 132861 T	15-01-1996
			AU 647481 B	24-03-1994
			AU 7843491 A	19-12-1991
			BR 1100207 A	05-10-1999
			CA 2044484 A,C	15-12-1991
			CZ 9101818 A	19-01-1994
			DE 69116237 D	22-02-1996
			DE 69116237 T	25-07-1996
			DK 461986 T	28-05-1996
			ES 2084792 T	16-05-1996
			FI 912899 A	15-12-1991
			GR 3019197 T	30-06-1996
			HK 1000598 A	09-04-1998
			HU 61736 A	01-03-1993
			HU 9500617 A	28-11-1995
			IE 74709 B	30-07-1997
			IL 98479 A	27-11-1995
			JP 2620422 B	11-06-1997
			JP 4321676 A	11-11-1992
			KR 213531 B	02-08-1999
			LT 704 A,B	31-01-1995
			LV 10433 A,B	20-02-1995
			MX 9203360 A	01-07-1992
			NO 180195 B	25-11-1996
			NZ 238516 A	27-09-1993
			PL 165842 B	28-02-1995



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

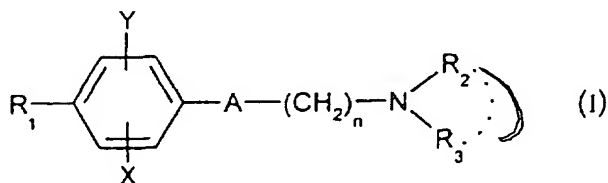
International Application No

PCT/FR 00/01790

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0461986 A		PT 97944 A, B	31-03-1992
		RU 2133741 C	27-07-1999
		RU 2070194 C	10-12-1996
		US 5296596 A	22-03-1994
		US 5231092 A	27-07-1993
		ZA 9104572 A	25-03-1992
<hr/>			

Cadre III TEXTE DE L'ABREGE (suite du point 5 de la première feuille)

Composés antipsychotiques de formule:



dans laquelle :

- A représente un groupe choisi parmi les suivants :

$-\text{C}\equiv\text{C}-$; $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$

- n est égal à 1 ou 2 ;

- X représente un atome d'hydrogène, de chlore ou de fluor ou un groupe méthyle ou méthoxy ;

- Y représente un atome d'hydrogène ou un atome de chlore ou de fluor ;

- R₁ représente un groupe cyclohexyle phényle

cycloheptyle, *tert*-butyle, dicyclopropylméthyle,

bicyclo[3.2.1]octanyle, 4-tétrahydropyranyle, 4-tétrahydrothiopyranyle ou adamantyle

- R₂ et R₃ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés une amine cyclique et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, ainsi que leurs solvats et hydrates.

VERSION CORRIGÉE

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED CHEMISTRY
UNION INTERNATIONALE DE CHIMIE PURE ET APPLIQUÉE
UNION INTERNACIONAL DE QUÍMICA PURA Y APLICADA

(43) Date de la publication internationale
11 janvier 2001 (11.01.2001)

PCT

(10) Numéro de publication international
WO 01/02380 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷:
C07D 295/06, 295/02, 295/08, A61K 31/55, A61P 25/00

(FR). VERNIERES, Jean-Claude [FR/FR]; Rue Sabatier
Garat, F-31600 Muret (FR).

(21) Numéro de la demande internationale:
PCT/FR00/01790

(74) Mandataire: THOURET-LEMAITRE, Elisabeth;
Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris
(FR).

(22) Date de dépôt international: 27 juin 2000 (27.06.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(81) États désignés (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, NO,
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:
99/08532 2 juillet 1999 (02.07.1999) FR

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*):
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

(84) États désignés (*régional*): brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*): BOIGE-
GRAIN, Robert [FR/FR]; 80, chemin de Péret, F-34820
Assas (FR). BOURRIE, Martine [FR/FR]; 138, rue
des Kermes, F-34980 Saint-Gely du Fesc (FR). LAIR,
Pierre [FR/FR]; 15, impasse des Chevreuils, F-31120
Goyrans (FR). PAUL, Raymond [FR/FR]; 75, rue des
Chanterelles, F-34980 Saint-Gely du Fesc (FR). PON-
CELET, Martine [FR/FR]; Le Rey, F-34270 Valflaunes

Publiée:

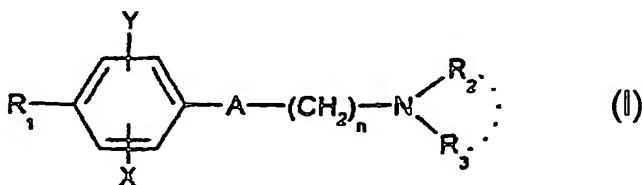
— Avec rapport de recherche internationale.

(48) Date de publication de la présente version corrigée:
28 juin 2001

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: ANTIPSYCHOTIC CYCLIC N-ARALKYL AMINES

(54) Titre: N-ARALKYL AMINES CYCLIQUES ANTIPSYCHOTIQUES



(I)

(57) Abstract: The invention concerns antipsychotic
compounds of formula (I) wherein: A represents
a group selected among the following: $-C\equiv C-$;
 $-CH=CH-$; $-CH_2-CH_2-$; n is equal to 1 or 2;
X represents a hydrogen, chlorine or fluorine
atom, a methyl or methoxy group; Y represents a
hydrogen atom or a chlorine or a fluorine atom; R₁
represents a cyclohexyl, phenyl, cycloheptyl, tertiary
butyl, dicyclopropylmethyl, bicyclo[3.2.1]octanyl,

4-tetrahydropyranyl, 4-tetrahydrothiopyranyl or adamantyle group; R₂ and R₃ form together with the nitrogen atom whereto they re
bound a cyclic amine; and the additive salts of said compounds with pharmaceutically acceptable acids, as well as their solvates
and hydrates.

(57) Abrégé: Composés antipsychotiques de formule (I) dans laquelle: A représente un groupe choisi parmi les suivants: $-C\equiv C-$;
 $-CH=CH-$, $-CH_2-CH_2-$; n est égal à 1 ou 2; X représente un atome d'hydrogène, de chlore ou de fluor ou un groupe méthyle ou mé-
thoxy; Y représente un atome d'hydrogène ou un atome de chlore ou de fluor; R₁ représente un groupe cyclohexyle phényle cyclo-
heptyle, *tert*-butyle, dicyclopropylméthyle, bicyclo[3.2.1]octanyle, 4-tétrahydropyranylle, 4-tétrahydrothiopyranylle ou adamantyle;
R₂ et R₃ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés une amine cyclique et les sels d'addition de ces composés avec des acides
pharmaceutiquement acceptables, ainsi que leurs solvats et hydrates.



- (15) Renseignements relatifs à la correction:
voir la Gazette du PCT n° 26/2001 du 28 juin 2001, Section
II

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
11 janvier 2001 (11.01.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/02380 A1

(51) Classification internationale des brevets:
C07D 295/06, 295/02, 295/08, A61K 31/55, A61P 25/00

(74) Mandataire: THOURET-LEMAITRE, Elisabeth;
Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris
(FR).

(21) Numéro de la demande internationale:
PCT/FR00/01790

(81) États désignés (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Date de dépôt international: 27 juin 2000 (27.06.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:
99/08532 2 juillet 1999 (02.07.1999) FR

(84) États désignés (*régional*): brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*):
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*): BOIGE-
GRAIN, Robert [FR/FR]; 80, chemin de Péret, F-34820
Assas (FR). BOURRIE, Martine [FR/FR]; 138, rue
des Kermes, F-34980 Saint-Gely du Fesc (FR). LAIR,
Pierre [FR/FR]; 15, impasse des Chevreuils, F-31120
Goyrans (FR). PAUL, Raymond [FR/FR]; 75, rue des
Chanterelles, F-34980 Saint-Gely du Fesc (FR). PON-
CELET, Martine [FR/FR]; Le Rey, F-34270 Valflaunes
(FR). VERNIERES, Jean-Claude [FR/FR]; Rue Sabatier
Garat, F-31600 Muret (FR).

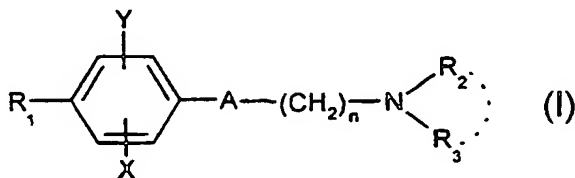
Publiée:

- Avec rapport de recherche internationale.
- Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont
reçues.

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: ANTIPSYCHOTIC CYCLIC N-ARALKYL AMINES

(54) Titre: N-ARALKYL AMINES CYCLIQUES ANTIPSYCHIOTIQUES



(57) Abstract: The invention concerns antipsychotic
compounds of formula (I) wherein: A represents
a group selected among the following: $-C\equiv C-$;
 $-CH=CH-$; $-CH_2-CH_2-$; n is equal to 1 or 2;
X represents a hydrogen, chlorine or fluorine
atom, a methyl or methoxy group; Y represents a
hydrogen atom or a chlorine or a fluorine atom; R₁
represents a cyclohexyl, phenyl, cycloheptyl, tertiary
butyl, dicyclopropylmethyl, bicyclo[3.2.1]octanyl,
4-tetrahydropyranyl, 4-tetrahydrothiopyranyl or

adamantyle group; R₂ and R₃ form together with the nitrogen atom whereto they re bound a cyclic amine; and the additive salts of
said compounds with pharmaceutically acceptable acids, as well as their solvates and hydrates.

(57) Abrégé: Composés antipsychotiques de formule (I) dans laquelle: A représente un groupe choisi parmi les suivants: $-C\equiv C-$;
 $-CH=CH-$; $-CH_2-CH_2-$; n est égal à 1 ou 2; X représente un atome d'hydrogène, de chlore ou de fluor ou un groupe méthyle ou mé-
thoxy; Y représente un atome d'hydrogène ou un atome de chlore ou de fluor; R₁ représente un groupe cyclohexyle phényle cyclo-
heptyle, *tert*-butyle, dicyclopropylméthyle, bicyclo[3.2.1]octanyle, 4-tétrahydropyranyle, 4-tétrahydrothiopyranyle ou adamantyle;
R₂ et R₃ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés une amine cyclique et les sels d'addition de ces composés avec des acides
pharmaceutiquement acceptables, ainsi que leurs solvats et hydrates.

WO 01/02380 A1



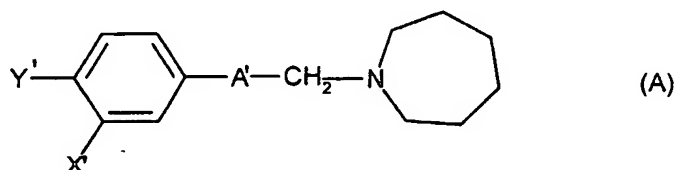
N-ARALKYL AMINES CYCLIQUES ANTIPSYCHIOTIQUES

La présente invention concerne des dérivés du benzène comprenant une amine cyclique se liant spécifiquement aux récepteurs sigma, notamment à ceux du système nerveux central, un procédé pour la préparation de ces composés et leur utilisation dans des compositions pharmaceutiques et plus particulièrement en tant qu'antipsychotiques.

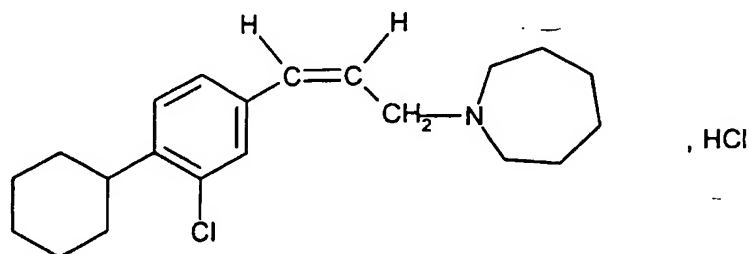
Les récepteurs sigma ont été mis en évidence à l'aide de plusieurs ligands. En premier lieu, on peut citer des composés opiacés, les 6,7-benzomorphans ou SKF-10,047, plus particulièrement le composé chiral (+) SKF-10,047 (W. R. Martin *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1976, 197, 517-532 ; B. R. Martin *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1984, 231, 539-544). Parmi ces composés, les plus utilisés sont la (+) N-allylnormétazocine ou (+) NANM et la (+) pentazocine. Un neuroleptique, l'halopéridol, est également un ligand des récepteurs sigma, ainsi que le (+) 3-(3-hydroxyphényl)-1-propylpipéridine ou (+) 3-PPP (B. L. Largent *et al.*, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1984, 81, 4983-4987).

Le brevet US 4,709,094 décrit des dérivés de la guanidine très actifs comme ligands spécifiques des récepteurs sigma, plus particulièrement on peut citer la di-(o-tolyl) guanidine ou DTG. La distribution anatomique des récepteurs sigma dans le cerveau a été étudiée par autoradiographie, après marquage de ces récepteurs par la DTG selon E. Weber *et al.*, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1986, 83, 8784-8788, ainsi que par les ligands (+) SKF-10,047 et (+) 3-PPP selon B. L. Largent *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. USA 1986, 238, 739-748. L'étude par autoradiographie a permis d'identifier nettement les récepteurs sigma du cerveau et de les distinguer des autres récepteurs des opiacés, ainsi que ceux de la phencyclidine. Les récepteurs sigma sont particulièrement abondants dans le système nerveux central et concentrés dans le tronc cérébral, le système limbique et les régions impliquées dans la régulation des émotions. On trouve également des récepteurs sigma dans différents tissus périphériques. Ainsi, on distingue deux sortes de récepteurs sigma. Les ligands de type (+) SKF-10,047 se fixent sélectivement sur les récepteurs sigma-1 alors que d'autres ligands comme la DTG, l'halopéridol ou la (+) 3-PPP présentent une grande affinité à la fois pour les récepteurs sigma-1 et sigma-2.

Le brevet EP 461 986 décrit des composés de formule :



se liant sélectivement aux récepteurs sigma et possédant une activité antipsychotique. Parmi cette série de composés, le chlorhydrate de 1-[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)allyl]azépane, (Z) de formule :



- 5 a particulièrement été étudié. On pourra se référer par exemple à *Neuropharmacology* 1993, 32 (6), 605-615 et *Eur. J. Pharmacol.* 1993, 231 (3), 465-467.
- Les composés de formule (A) ont cependant une propriété spécifique qui pourrait être considérée comme un inconvénient. Il s'agit d'une propriété apparaissant lors de la métabolisation : la dépendance au cytochrome P450 nommé CYP 2D6.
- 10 En 1957, pour la première fois, on a envisagé que des différences héréditaires pouvaient être responsables des variations de réponse face aux médicaments.
- Le métabolisme oxydatif montre des variations importantes selon les individus et les races. Les recherches effectuées ces 15 dernières années ont montrées que les variations de l'expression fonctionnelle de la famille du cytochrome P450 (CYP)
- 15 multigénique est à l'origine de ces différences. Seulement quelques isoformes du cytochrome P450 parmi celles déjà caractérisées chez l'homme ont un rôle dans le métabolisme oxydatif des médicaments. On pourra se référer à *Xenobiotica* 1986, 16, 367-378. Jusqu'à présent les CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C9, CYP 2D6, CYP 2C19, CYP 2E1 et CYP 3A4 ont été identifiés pour leur importance clinique. Actuellement, on
- 20 estime que les CYP 3A4, CYP 2D6 et CYP 2C9 sont responsables à eux seuls (et à des degrés variables) de 90% du métabolisme d'oxydation des médicaments. Bien que l'expression fonctionnelle de ces isoformes soient régulée et influencée par un bon nombre de facteurs environnementaux, physiologiques, les facteurs génétiques ont l'influence la plus marquée, ce qui souligne le rôle important que joue le
- 25 polymorphisme dans l'oxydation des médicaments. Un certain nombre de ces polymorphismes ont été étudiés (particulièrement ceux du CYP 2C19 et du CYP 2D6). Plus particulièrement, l'importance clinique du polymorphisme du CYP 2D6 dans la 4-hydroxylation de la debrisoquine a été démontrée (*Clin. Pharmacol. Ther.* 1991, 50, 233-238). Le polymorphisme génétique du CYP 2D6 est responsable du métabolisme
- 30 problématique de plus de 30 médicaments importants et affecte jusqu'à 10% de la population caucasienne (métaboliseurs lents). Il a été maintenant montré que cette isoforme contrôle la biotransformation de médicaments comme les anti-arythmiques,



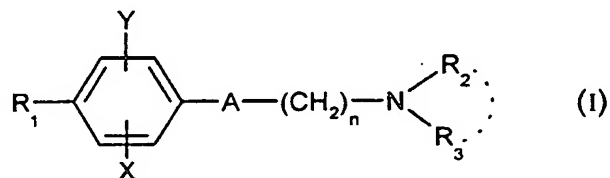
les β -bloquants, les anti-hypertenseurs, les antianginaux, les neuroleptiques et les antidépresseurs. A part quelques exceptions, ces médicaments sont utilisés en médecine psychiatrique et cardio-vasculaire pour le traitement à long terme.

Les conséquences pharmacocinétiques sont surtout d'ordre quantitatif : les sujets
5 métaboliseurs lents ont un taux de produit inchangé plus élevé que les autres. Ces différences quantitatives ont un impact clinique considérable pour les molécules qui ont un index thérapeutique réduit.

La génétique influence donc fortement les différences d'efficacité et d'effets secondaires observés selon les individus. Ainsi, il est important de déterminer si le
10 métabolisme d'un médicament peut-être modifié en cas de déficience génétique d'un enzyme.

Il a été maintenant trouvé, selon la présente invention, de nouveaux dérivés du benzène affins pour les récepteurs sigma notamment ceux du système nerveux central, pourvus d'une activité antipsychotique mais ayant un taux de métabolisation
15 bas et/ou une implication nulle ou très faible du CYP 2D6 dans le processus d'oxydation.

Ainsi selon l'un de ses aspects, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



20 dans laquelle :

- A représente un groupe choisi parmi les suivants :

$\text{-C}\equiv\text{C-}$; -CH=CH- , $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$

- n est égal à 1 ou 2 ;

- X représente un atome d'hydrogène, de chlore ou de fluor ou un groupe méthyle ou
25 méthoxy ;

- Y représente un atome d'hydrogène ou un atome de chlore ou de fluor ;

- R₁ représente un groupe cyclohexyle monosubstitué, disubstitué, trisubstitué ou tétrasubstitué par un groupe méthyle ; un groupe phényle monosubstitué ou disubstitué par un atome de fluor ou de chlore ou par un groupe (C₁-C₃)alcoxy ou
30 trifluorométhyle ; un groupe cycloheptyle, *tert*-butyle, dicyclopropylméthyle, bicyclo[3.2.1]octanyle, 4-tétrahydropyranyle, 4-tétrahydrothiopyranyle ou adamantyle 1 ou 2 ; ou R₁ représente un groupe phényle étant entendu que dans ce cas X ou Y est

différent de l'hydrogène ; ou bien R_1 représente un groupe cyclohexyle étant entendu que dans ce cas X et Y sont différents de l'hydrogène ;

- R_2 et R_3 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés une amine cyclique comprenant 5 à 8 chaînons ; un groupe morpholinyle éventuellement substitué en position 3 et 5 par un méthyle ; ou un groupe 4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridinyle éventuellement substitué sur le phényle par un halogène ou un groupe trifluorométhyle, (C_1-C_4) alkyle ou (C_1-C_4) alcoxy ;

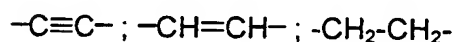
et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, ainsi que leurs solvats et hydrates.

- 10 Par alkyle, on entend un radical monovalent hydrocarboné, saturé, linéaire ou ramifié. Par (C_1-C_4) alkyle, on entend un radical alkyle comprenant de 1 à 4 atomes de carbone.

Par alcoxy, on entend un radical O-alkyle.

Parmi ces composés de formule (I), on préfère ceux dans lesquels :

- 15 - A représente un groupe choisi parmi les suivants :



- n est égal à 1 ;

- X représente un atome d'hydrogène, de chlore ou un groupe méthyle ;

- Y représente un atome d'hydrogène ou de chlore ;

- 20 - R_1 représente un groupe cyclohexyle monosubstitué, disubstitué, trisubstitué ou tétrasubstitué par un groupe méthyle ; un groupe phényle monosubstitué ou disubstitué par un atome de fluor ou de chlore ou par un groupe méthoxy ou trifluorométhyle ; un groupe *tert*-butyle ou adamantyle 1 ou 2 ; ou R_1 représente un groupe phényle étant entendu que dans ce cas X ou Y sont différents de l'hydrogène ;

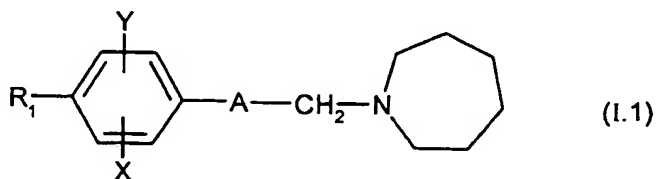
- 25 ou bien R_1 représente un groupe cyclohexyle étant entendu que dans ce cas X et Y sont différents de l'hydrogène ;

- R_2 et R_3 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés une amine cyclique comprenant 6 à 8 chaînons ;

et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables ainsi que leurs solvats et hydrates.

- 30

Parmi ces derniers composés de formule (I), on préfère particulièrement les composés de formule :





dans laquelle :

- A représente un groupe choisi parmi les suivants :



- X représente un atome d'hydrogène ou de chlore ;

5 - Y représente un atome d'hydrogène ou un atome de chlore ;

- R_1 représente un cyclohexyle monosubstitué, disubstitué, trisubstitué ou tétrasubstitué par un groupe méthyle ; un groupe phényle mono ou disubstitué par un atome de fluor, de chlore ou un groupe méthoxy ; un groupe *tert*-butyle ou adamantyle 1 ou 2 ; R_1 représente un groupe cyclohexyle ou phényle étant entendu que dans ce

10 cas X et Y sont différents de l'hydrogène ;

et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, ainsi que leurs solvats et hydrates.

Parmi ces derniers composés (I.1), on préfère les composés dans lesquels A représente le groupe $-\text{CH}=\text{CH}-$ en particulier de configuration (Z).

15 Sont également préférés les composés de formule (I.1) dans lesquels X représente un atome de chlore de préférence en position 3 du phényle et Y représente un atome d'hydrogène et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, ainsi que leurs solvats et hydrates.

Particulièrement, on préfère les composés de formule (I.1) dans lesquels R_1 20 représente un groupe phényle monosubstitué ou disubstitué par un atome de fluor ou de chlore ou un groupe méthoxy et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, ainsi que leurs solvats et hydrates.

Particulièrement préférés sont les composés suivants :

- 1-[(Z)-3-(2-Chloro-3'-fluorobiphényl-4-yl)propèn-2-yl]azépane ;
25 - 1-[(Z)-3-(2-Chloro-3'-5'-difluorobiphényl-4-yl)propèn-2-yl]azépane ;
- et en particulier le 1-[(Z)-3-(2-Chloro-3'-méthoxybiphényl-4-yl)propèn-2-yl]azépane ;
ainsi que leurs sels avec des acides pharmaceutiquement acceptables, leurs solvats et hydrates.

Les sels des composés selon l'invention sont préparés selon des techniques bien 30 connues de l'homme de l'art.

Les sels des composés de formule (I) selon la présente invention comprennent ceux avec des acides minéraux ou organiques qui permettent une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule (I), ainsi que des sels pharmaceutiquement acceptables. En tant qu'acide approprié, on peut citer : l'acide 35 picrique, l'acide oxalique ou un acide optiquement actif, par exemple un acide

tartrique, un acide dibenzoyltartrique, un acide mandélique ou un acide camphosulfonique, et ceux qui forment des sels physiologiquement acceptables, tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le maléate, le fumarate, le 2-naphtalènesulfonate, le paratoluènesulfonate. Parmi les sels des composés de formule (I), on préfère tout particulièrement les chlorhydrates.

Lorsqu'un composé selon l'invention présente un ou plusieurs carbones asymétriques, les isomères optiques de ce composé font partie intégrante de l'invention.

Lorsqu'un composé selon l'invention présente une stéréoisomérisation par exemple de type axial-équatorial ou de type Z-E, l'invention comprend tous les stéréoisomères de ce composé.

La présente invention comprend les composés de formule (I) sous forme d'isomères purs mais également sous forme de mélange d'isomères en proportion quelconque. Les composés (I) sont isolés sous forme d'isomères purs par les techniques classiques de séparation : on pourra utiliser, par exemple des recristallisations fractionnées d'un sel du racémique avec un acide ou une base optiquement active dont le principe est bien connu ou les techniques classiques de chromatographies sur phase chirale ou non chirale, par exemple, on pourra utiliser la séparation sur gel de silice ou silice greffée C₁₈ en éluant avec des mélanges tels que solvants chloré/alcool.

Les composés de formule (I) ci-dessus comprennent également ceux dans lesquels un ou plusieurs atomes d'hydrogène, de carbone ou d'halogène, notamment de chlore ou de fluor ont été remplacés par leur isotope radioactif par exemple le tritium ou le carbone-14. De tels composés marqués sont utiles dans des travaux de recherche, de métabolisme ou de pharmacocinétique, dans des essais biochimiques en tant que ligand de récepteurs.

Les groupes fonctionnels éventuellement présents dans la molécule des composés de formule (I) et dans les intermédiaires réactionnels peuvent être protégés, soit sous forme permanente soit sous forme temporaire, par des groupes protecteurs qui assurent une synthèse univoque des composés attendus. Les réactions de protection et déprotection sont effectuées selon des techniques bien connues de l'homme de l'art. Par groupe protecteur temporaire des amines, alcools, phénolthiols ou des acides carboxyliques on entend les groupes protecteurs tels que ceux décrits dans Protective Groups in Organic Synthesis, Greene T.W. et Wuts P.G.M., ed. John Wiley et Sons, 1991 et dans Protecting Groups, Kocienski P.J., 1994, Georg Thieme Verlag.

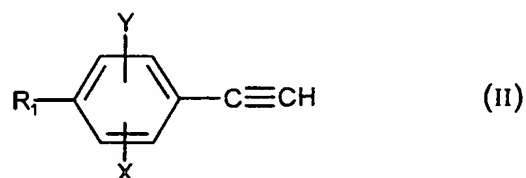
L'homme de l'art sera à même de choisir les groupes protecteurs appropriés. Les composés de formule (I) peuvent comporter des groupes précurseurs d'autres fonctions qui sont générées ultérieurement en une ou plusieurs étapes.

La présente invention a également pour objet un procédé pour la préparation des

5 composés de formule (I) caractérisé en ce que :

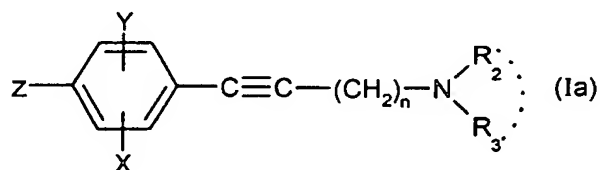
1) dans le cas où A représente le groupement $-C\equiv C-$:

a) soit, si $n = 1$, on effectue une réaction de Mannich entre le dérivé phénylacétylénique de formule :



10 dans laquelle R_1 , X et Y sont tels que définis pour (I), le formaldéhyde et l'amine (1) HNR_2R_3 , R_2 et R_3 étant tels que définis pour (I) ;

b) soit on effectue un couplage de Suzuki entre le composé de formule :

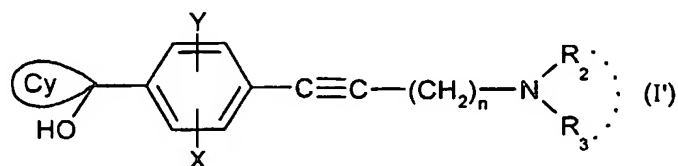


15 dans laquelle X, Y, n, R_2 et R_3 sont tels que définis pour (I) et Z représente un brome, un iode ou le groupe trifluorométhanesulfonate (OTf) et un dérivé boronique (2) de formule $R_1-B(OR)_2$ dans lequel R représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou aryle en présence d'une base et d'un catalyseur métallique ;

c) soit lorsque R_1 représente un groupe cyclohexyle monosubstitué, disubstitué, trisubstitué ou tétrasubstitué par un groupe méthyle ; un groupe cycloheptyle, 4-tétrahydropyranyle, 4-tétrahydrothiopyranyle ou adamantyle, on effectue un couplage

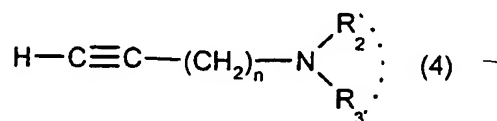
20 entre le composé (Ia) dans lequel Z représente un atome d'iode ou de brome avec la cétone (3) correspondant à R_1 représentée par en présence d'une

base pour obtenir intermédiairement le composé de formule :

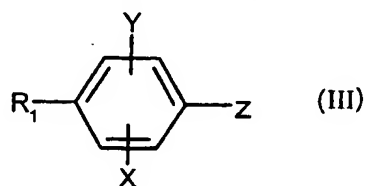


25 dans laquelle X, Y, n, R_2 et R_3 sont tels que définis pour (I) ; ledit composé (I') étant ensuite réduit dans des conditions sélectives ;

d) soit on effectue une réaction de couplage entre l'amine de formule :



dans laquelle n, R₂ et R₃ sont tels que définis pour (I) et le composé de formule :



- 5 dans laquelle R₁, X et Y sont tels que définis pour (I) et Z représente un atome de brome, iode ou un groupe trifluorométhylsulfonate (triflate ou OTf) ;
- 2) dans le cas où A représente le groupe $-\text{CH}=\text{CH}-$, on effectue une hydrogénation par l'hydrogène naissant où en présence de cyclohexène du composé (I) dans lequel A représente le groupe acétylénique $-\text{C}\equiv\text{C}-$ pour préparer le composé éthylénique (I)
- 10 sous forme d'un mélange des isomères Z et E ou on effectue cette hydrogénation en présence d'un catalyseur métallique sur support pour préparer le composé éthylénique (I) sous forme Z, ou encore on fait réagir sur le composé (I) dans lequel A représente le groupe acétylénique $-\text{C}\equiv\text{C}-$ un hydrure métallique pour préparer le composé éthylénique (I) sous forme E;
- 15 3) dans le cas où A représente le groupe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, on effectue une hydrogénation du composé (I) dans lequel A représente un groupe $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{C}\equiv\text{C}-$.

A l'étape 1a du procédé selon l'invention, on procède à chaud, de préférence à une température comprise entre 80 et 90°C, dans un solvant polaire tel que le 1,2-diméthoxyéthane ou le 1,4-dioxane. Pour faciliter la réaction de condensation, on peut

20 utiliser un catalyseur par exemple un sel métallique tel que le chlorure de cuivre II ou le chlorure de cuivre III.

A l'étape 1b du procédé, le couplage de Suzuki est de préférence effectué entre un composé (Ia) dans lequel Z représente OTf et le dérivé boronique (2) de formule R₁-B(OH)₂. La réaction est effectuée en présence d'une base, comme les hydroxydes, alcoxydes, phosphates ou carbonates alcalins ou alcalino terreux plus particulièrement

25 le phosphate de potassium ou le carbonate de sodium. La réaction est effectuée en présence d'un catalyseur métallique, par exemple un catalyseur au cuivre, à l'étain ou de préférence au palladium tel que le tétrakis(triphénylphosphine)palladium éventuellement avec un halogénure du type chlorure de lithium jouant le rôle de



cocatalyseur. On opère à chaud, à une température comprise entre 60 et 80°C dans un solvant inerte comme le toluène ou le 1,2-diméthoxyéthane ou de préférence en milieu biphasique toluène/solution aqueuse avec éventuellement une partie d'alcool comme l'éthanol.

- 5 Le couplage de Suzuki a été étudié dans de nombreuses publications comme par exemple Synth. Commun. 1981, 11 (7), 513-519 et J. Org. Chem. 1993, 58 (8), 2201-2208. Les acides boroniques (2) $R_1-B(OH)_2$ sont commerciaux ou synthétisés de façon classique à partir des dérivés halogénés correspondants de préférence bromés R_1Br par action par exemple du triméthylborate en présence d'une base comme le *tert*-butyllithium.

- 10 A l'étape 1c, le couplage est de préférence effectué sur un composé (Ia) dans lequel Z représente un atome de brome, en présence d'une base comme le *n*-butyllithium dans un solvant inerte de préférence le éther diéthylique à basse température, -80 à -70°C étant la gamme de température préférée. La réduction de (I') en (I) est effectuée dans
15 des conditions sélectives par exemple selon la méthode décrite dans Tetrahedron, 1995, 51, 11043-11062 par action du chlorotriméthylsilane et de l'iodure de sodium dans un mélange acétonitrile/solvant chloré comme le dichlorométhane suivie d'un traitement à l'acide acétique en présence de zinc ou encore par action d'acide iodhydrique ou par hydrogénation ionique par action de tétraborohydrure de sodium
20 dans l'acide triflique.

- A l'étape 1d du procédé, le couplage est effectué en présence d'un catalyseur au palladium, d'une ou plusieurs amines tertiaires et éventuellement de chlorure de lithium. On préférera utiliser un composé (III) dans lequel Z représente un triflate et on opérera en présence d'un catalyseur au palladium du type tétrakis(triphényl
25 phosphine)palladium ou dichlorodi(triphénylphosphine)palladium et éventuellement d'un cocatalyseur comme l'iodure de cuivre. Dans le cas où Z représente un triflate, on utilisera également le chlorure de lithium. Ce couplage est de préférence effectué en présence de triéthylamine et de pyridine à reflux du mélange réactionnel. Pour ce type de couplage, appelé couplage de Sonogashira, on pourra se référer à J. Org. Chem.
30 1993, 58, 7368-7376 et 1998, 63, 1109-1118 ; Syn. Lett. 1995, 1115-1116 et Synthesis, 1987, 981.

- Pour préparer les composés (I) dans lesquels A représente le groupe $-CH=CH-$ sous forme Z, on effectue en général l'hydrogénation en présence de cyclohexène et d'un catalyseur métallique sur support, tel que le palladium sur sulfate de baryum ou
35 carbonate de calcium ou le nickel de Raney ou de préférence le catalyseur de Lindlar, dans un solvant inerte pour la réaction, comme l'éther de pétrole ou un solvant

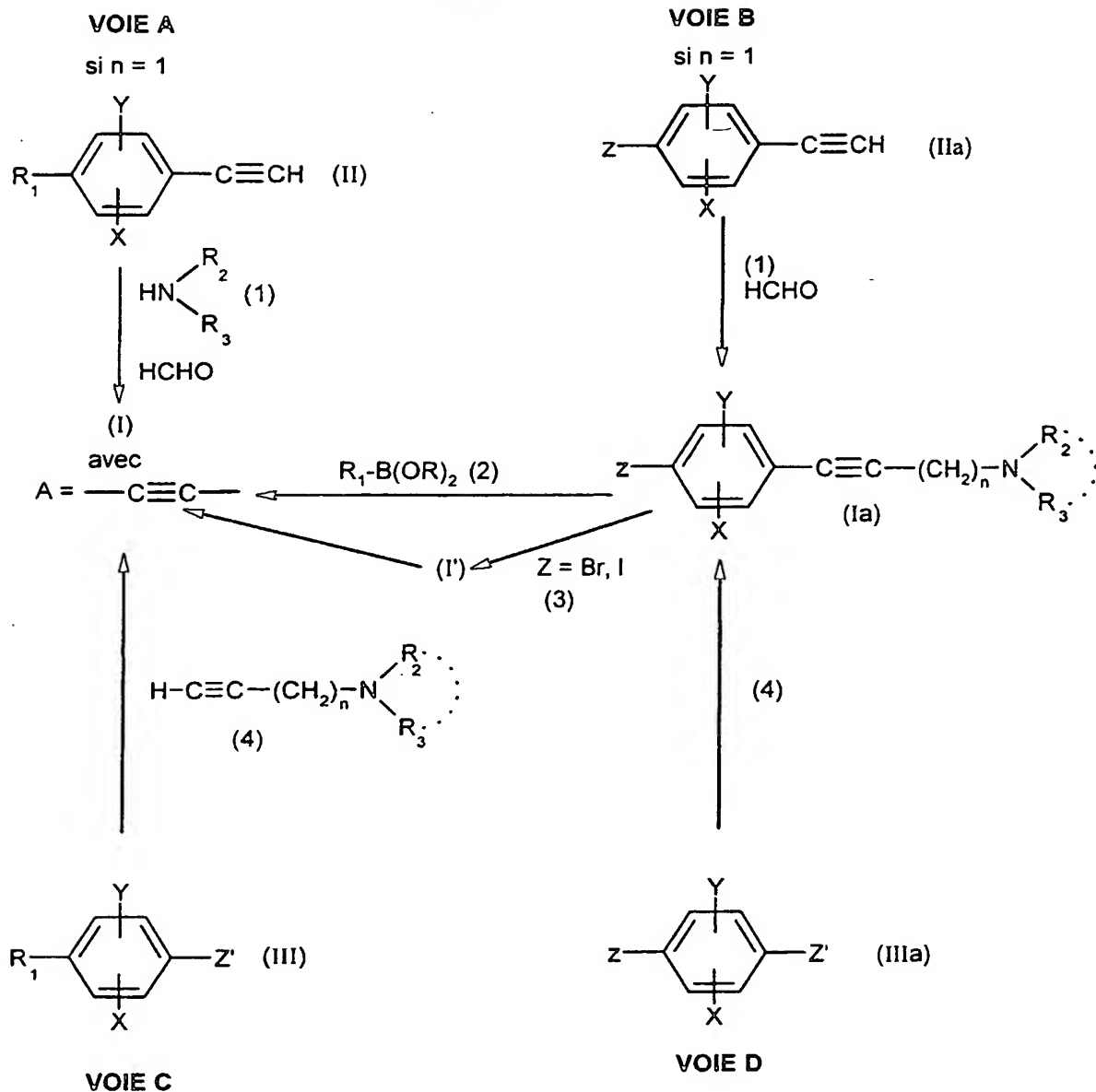
alcoolique. Pour préparer les composés (I) sous forme E, on préfère utiliser comme hydrure métallique l'hydrure de diisobutylammonium (DIBALH) dans un solvant inerte comme le toluène.

- Pour préparer les composés (I) dans lesquels A représente le groupe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
- 5 l'hydrogénation est en général réalisée dans un alcool par exemple l'éthanol, en présence d'un catalyseur comme l'oxyde de platine ou de préférence le palladium sur charbon.

- Pour les techniques de réduction des alcènes et alcynes utilisées ci-dessus, on pourra se référer à "Catalytic Hydrogenation. Techniques and Applications in Organic
- 10 Chemistry", Robert L. Augustine, 1965, Marcel Dekker, Inc. New-York.

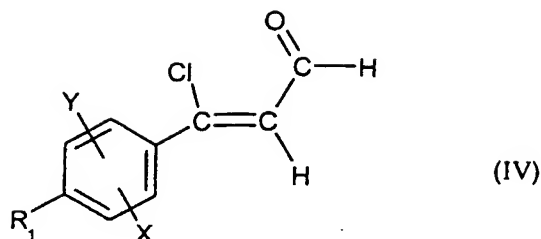
Le procédé général de préparation des composés (I) dans lesquels A représente le groupe acétylénique $-\text{C}\equiv\text{C}-$ est décrit dans le SCHEMA 1 ci-après :

SCHEMA 1



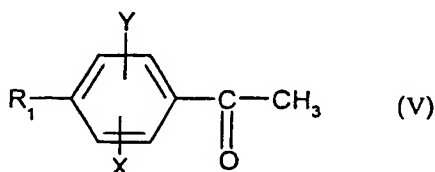
Dans le SCHÉMA 1, $\text{A} = \text{---C}\equiv\text{C---}$, et X, Y, n, R₁, R₂ et R₃ sont tels que définis pour (I), R représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou aryle, Z représente un atome de brome, d'iode ou un triflate et Z' représente un triflate lorsque Z représente un brome ou un iode sinon Z' représente un atome de brome ou d'iode. L'importance de la nature des substituants Z et Z' dans la réaction de couplage décrite VOIE D sera détaillée dans ce qui suit.

Le composé (II) est obtenu par traitement en milieu basique de la chloroacroléine de formule :



dans laquelle X, Y et R₁ sont tels que définis pour (I), de préférence par action de l'hydroxyde de sodium dans un solvant comme le tétrahydrofurane ou de préférence le 1,4-dioxane à la température de reflux du solvant.

- 5 La chloroacroléine (IV) est préparée à partir de l'acétophénone de formule :



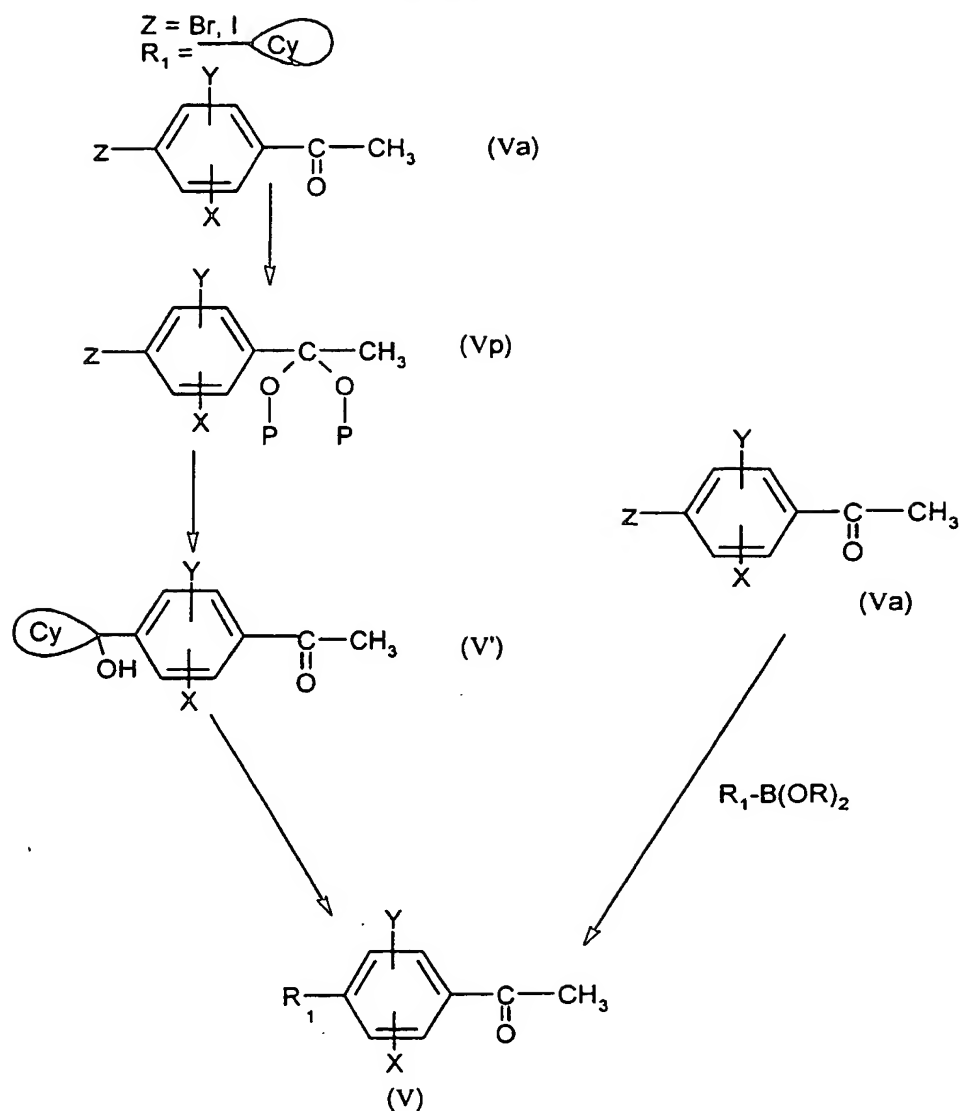
- dans laquelle X, Y et R₁ sont tels que définis pour (I), par action d'un complexe de Vilsmeier. On utilise par exemple le chlorure de (chlorométhylène)diméthylammonium, réactif de Vilsmeier commercial, ou un réactif de Vilsmeier obtenu à partir d'une
- 10 formamide disubstituée combinée avec le chlorure d'oxalyle, l'oxychlorure de phosphore ou le phosgène. On opère en général dans un solvant chloré ou un éther à une température comprise entre -20 et 40°C. Plus particulièrement, on utilise un réactif de Vilsmeier obtenu à partir du diméthylformamide et du chlorure d'oxalyle dans un solvant tel que le dichlorométhane ou le 1,2-diméthoxyéthane à des températures
- 15 comprises entre -10 et 10°C.

Pour ce type de réaction, on pourra se référer par exemple à J. Chem. Soc. (C) 1970, 2484-2488 et Angew. Chem. Internat. Ed. 1963, 2, 98-99.

- Les acétophénone (V) sont connues ou préparées selon des méthodes connues telles que celles décrites dans Gazz. Chim. Ital. 1949, 79, 453-457 et J. Am. Chem.
- 20 Soc. 1947, 69, 1651-1652.

Le SCHEMA 2 illustre les méthodes utilisées pour la préparation des composés (V).

SCHEMA 2




Dans le SCHEMA 2, X, Y et R_1 sont tels que définis pour (I), Cy est tel que défini précédemment pour (I'), Z représente un atome de brome, d'iode ou OTf, R

5 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou aryle et P représente un groupe protecteur de la fonction cétone comme un méthyle.

Les composés (V) peuvent être obtenus directement à partir des composés (Va) par action du composé boronique $R_1-B(OR)_2$ (2) comme décrit pour le passage de (Ia) à (I). On peut également protéger la fonction cétone du composé (Va) de manière

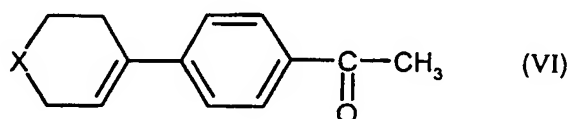
10 classique par exemple par action d'orthoformate de trialkyle dans l'alcool correspondant en présence

d'un acide comme l'acide *para*-toluènesulfonique. On obtient ainsi le composé (Vp)

que l'on fait réagir sur la cétone  dans les conditions décrites pour le

passage de (Ia) à (I'). On déprotège la fonction cétone par hydrolyse en milieu acide pour obtenir le composé (V'). Le dit composé (V') est alors réduit dans les conditions douces décrites pour le passage de (I') à (I).

Dans certains cas, par exemple, lorsque R_1 représente le groupe
5 4,4-diméthylcyclohexyle ou 4-tétrahydropyranyle, on pourra former intermédiairement le composé de formule :



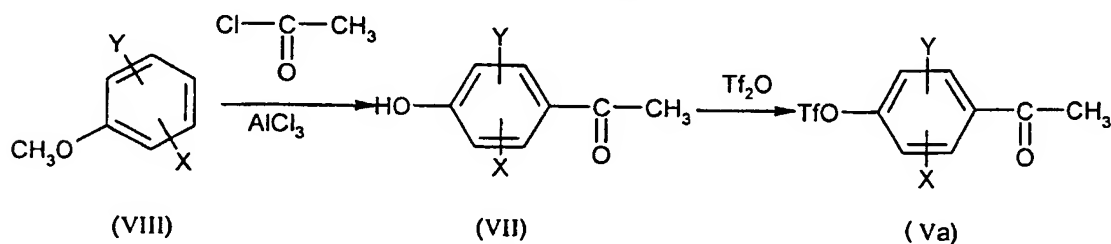
dans laquelle $X = O$ ou $-C(CH_3)_2$ qui conduira, après protection préalable de la fonction
10 cétone, hydrogénation par exemple en présence de palladium sur charbon dans le méthanol, suivie de la déprotection de la fonction cétone, au composé (V) souhaité.

Les composés (V) dans lesquels X et/ou Y est différent de l'hydrogène peuvent être
obtenus à partir des composés (V) dans lesquels $X = Y = H$ par des méthodes
connues de l'homme de l'art. Par exemple, dans le cas où X et/ou Y représente un
15 atome de chlore, on effectue la chloration du noyau aromatique par action de chlore gazeux en présence d'un acide de Lewis de préférence le trichlorure d'aluminium,

dans un solvant chloré comme le dichlorométhane, de préférence à $0^\circ C$.

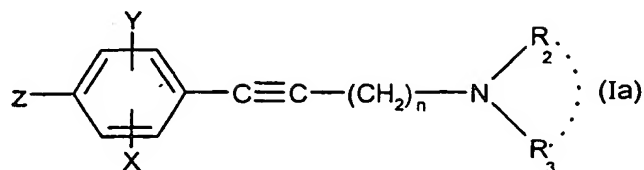
Les composés (Va) sont commerciaux ou peuvent être préparés selon des méthodes
connues de l'homme du métier.
Par exemple, dans le cas où Z représente un triflate, le composé (Va) peut être
20 préparé comme présenté dans le SCHEMA 3 :

SCHEMA 3



Dans le SCHEMA 3, X et Y sont tels que définis pour (I). Les composés (VIII) sont
commerciaux ou préparés de manière classique.

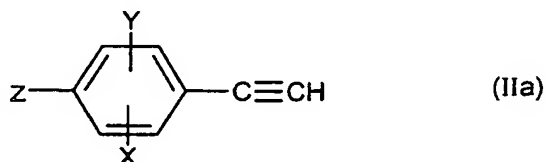
Selon un autre de ses aspects, la présente invention a également pour objet les composés de formule (Ia) :



dans laquelle X, Y, n, R₂ et R₃ sont tels que définis pour (I) et Z représente un atome de brome, d'iode ou OTf. Ces composés sont nouveaux et constituent des intermédiaires clés dans la synthèse des composés (I).

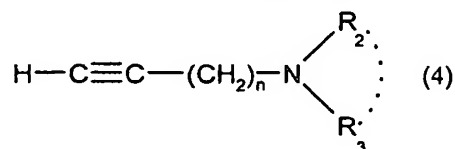
La présente invention concerne également un procédé pour la préparation des dérivés (Ia) caractérisé en ce que :

- soit, lorsque n = 1, on effectue une réaction de Mannich entre le dérivé phénylacétylénique de formule :

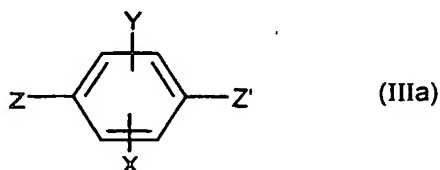


dans laquelle X et Y sont tels que définis pour (I) et Z représente un atome de brome, d'iode ou OTf, le formaldéhyde et l'amine (1) HNR₂R₃;

- soit on effectue une réaction de couplage entre l'amine de formule :



dans laquelle R₂, R₃ et n sont tels que définis pour (I) et le dérivé de formule :



dans laquelle X et Y sont tels que définis pour (I), Z représente un atome de brome, d'iode ou un triflate et Z' représente un atome de brome ou d'iode si Z représente un triflate sinon Z' représente un triflate, en présence d'un catalyseur au palladium, d'une ou plusieurs amines tertiaires et éventuellement de chlorure de lithium.

La réaction de Mannich est effectuée dans les mêmes conditions que celles décrites pour le passage de (II) à (I).

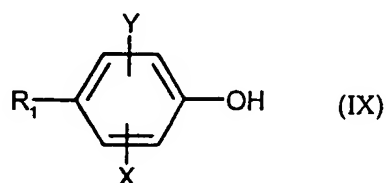
Pour le couplage entre les composés (IIIa) et (4) on utilise une réaction de Sonogashira décrite pour le couplage des composés (III) et (4). Lorsque Z représente

un triflate et Z' un atome de brome ou d'iode, on opère en absence de chlorure de lithium. Par contre, lorsque Z représente un atome de brome ou d'iode et Z' un triflate, on opère en présence de chlorure de lithium. L'utilisation de chlorure de lithium permet d'orienter la réaction de couplage.

- 5 Les propargylamines (4) (cas ou $n = 1$), sont préparées de manière classique par exemple selon Tetrah. Lett. 1989, 30 (13), 1679-1682 à partir de l'amine (1) HNR_2R_3 et du 3-bromopropyne par action du carbonate de potassium dans l'acétonitrile à une température comprise entre 50 et 80°C.

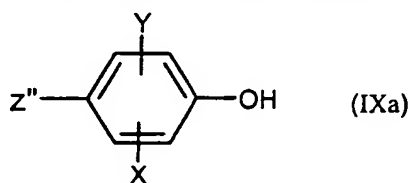
Les composés (III) dans lesquels $Z = \text{OTf}$ sont obtenus classiquement à partir des

- 10 alcools correspondants de formule :



dans laquelle X, Y et R_1 sont tels que définis pour (I), par action de l'anhydride trifluorométhanesulfonique (anhydride triflique) dans la pyridine.

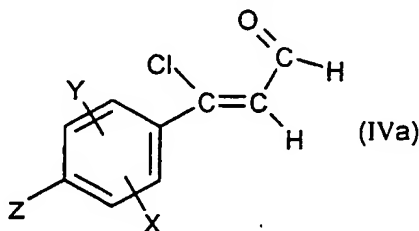
Les alcools (IX) sont eux-mêmes obtenus à partir des composés de formule :



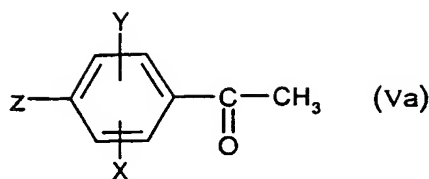
15

dans laquelle Z'' représente un atome de brome ou d'iode selon les méthodes décrites précédemment pour le passage de (Ia) à (I) ou de (Va) à (V). Les composés (IXa) sont commerciaux ou préparés selon des techniques bien connues de l'homme de l'art.

- 20 Le composé (IIa) est préparé à partir de la chloroacroléine de formule :



dans laquelle X, Y sont tels que définis pour (I) et Z représente un atome de brome, d'iode ou OTf, elle-même obtenue à partir de l'acétophénone de formule :



dans laquelle X, Y et Z sont tels que définis précédemment pour (IVa) selon les méthodes décrites pour le passage de (IV) à (II) et de (V) à (IV).

Les composés selon l'invention ont fait l'objet d'études biochimiques et pharmacologiques. Les composés de formule (I) ainsi que leurs sels, hydrates et solvats pharmaceutiquement acceptables se lient spécifiquement aux récepteurs sigma, notamment à ceux du système nerveux central.

L'affinité pour les récepteurs sigma-1 a été étudiée *in vitro* sur des membranes de cerveau de cobaye en utilisant la 3H-(+)-pentazocine comme ligand selon De Haven-Hudkins *et al.*, Life Science 1993, 53, 41-48. La (+)-pentazocine se fixe spécifiquement sur les récepteurs sigma-1. On prépare selon les méthodes usuelles un fragment de membrane de cerveau de cobaye. La préparation membranaire (0,3 mg de protéine/ml) est incubée pendant 150 minutes à 37°C en présence de 0,5 nM de [³H]-(+)-pentazocine. La liaison non spécifique est déterminée en présence de 10 µM de (+)-pentazocine. Ensuite on filtre et rince 3 fois les membranes. On analyse la matière filtrée pour déterminer la fraction [³H]-pentazocine spécifiquement liée. Dans ces conditions, les composés de l'invention, dont des exemple suivent, ont des Cl₅₀ comprises entre 0,1 nM et 100 nM.

La capacité d'interaction des composés selon l'invention avec les récepteurs sigma-2 a été testée *in vitro* sur des membranes de rate de rat en utilisant comme ligand la [³H]-DTG selon R. Paul *et al.*, Journal of Neuroimmunology 1994, 52, 183-192. La préparation membranaire (1 ml) est incubée avec 2 nM de [³H]-DTG pendant 90 minutes à 20°C. La quantité de liaisons non spécifiques est estimée en présence de 10 µM de DTG ou d'halopéridol. Les membranes sont filtrées, lavées 2 fois et la matière filtrée est analysée pour déterminer la quantité de [³H]-DTG spécifiquement liée. Les composés selon l'invention présentent une activité sigma-2 comprise entre 1 nM et 500 nM.

L'activité sigma-1 a également été étudiée *in vivo* chez la souris avec le modèle des rotations induites par le ligand (+)-3PPP (0,05 µg/ml) selon P. Worms *et al.*, Life Science 1986, 39, 2199-2208. Les composés selon l'invention ont été administrés par voie intrapéritonéale à des doses de 0,25 mg/kg et par voie orale à des doses de 1 mg/kg.

L'activité antipsychotique potentielle des composés de l'invention a été étudiée comme suit selon différents tests décrits dans Neuropharmacology 1993, 32 (6), 605-615. Les composés selon l'invention ont été étudiés selon le modèle d'hyperactivité induite chez la souris par l'amphétamine (par voie intrapéritonéale à des doses de 2,5 mg/kg) et par la cocaïne (par voie intrapéritonéale à des doses de 16 mg/kg). Le test d'évitement actif chez le rat a également été utilisé. Ces tests ont montré l'activité anti-psychotique des composés selon l'invention dont les exemples figurent ci-après. Les composés de l'invention ont également fait l'objet d'études électrophysiologiques montrant qu'il existe une similitude entre les composés selon l'invention et les neuroleptiques classiques, aussi bien après administration unique qu'après administration répétée. Pour certains composés, les résultats obtenus mettent en évidence une grande sélectivité des produits selon l'invention en A10 (aire tegmentale ventrale = VTA) par rapport à A9 (substance noire) soit une augmentation du nombre des neurones dopaminergiques spontanément actifs uniquement en A10 et pas en A9. Cette propriété est très intéressante car la structure A9 est fortement impliquée dans les effets extrapyramidaux obtenus avec les antipsychotiques classiques (L.A. Chiodo et B.S. Bunney ; Catecholamines : Neuropharmacology and Central Nervous System - Theoretical aspects 1984, 369-391).

Les composés selon l'invention présentent, d'après les résultats observés lors de ces essais biochimiques et comportementaux une activité antipsychotique.

L'implication du CYP2D6 peut être mise en évidence par des études de métabolisme *in vitro* sur fractions microsomales hépatiques humaines. Le concept le plus utilisé est l'inhibition de l'enzyme par son inhibiteur spécifique : la quinidine utilisée à 20 fois son K_i - K_i étant la valeur absolue de la constante d'inhibition d'un principe actif vis-à-vis d'une enzyme.

Différents modèles permettent de mettre en évidence, dans une réaction métabolique spécifique, l'implication du CYP2D6.

– On peut utiliser des fractions microsomales hépatiques humaines qui contiennent l'ensemble des isoformes hépatiques humaines incubées en présence de co-facteur d'oxydoréduction (NADPH) et en absence ou en présence de quinidine à 20 fois son K_i vis-à-vis du CYP2D6. La diminution de la métabolisation observée en présence de quinidine peut être associée à l'inhibition de l'isoforme CYP2D6, prouvant ainsi son éventuelle implication dans la ou les voies métaboliques étudiées.



- On peut également utiliser des fractions microsomaux préparées à partir de cellules transfectées n'exprimant qu'une seule isoforme de cytochrome P-450 humaine (GENTEST Corp.).
- On peut également utiliser des hépatocytes humains en culture primaire qui sont capables d'effectuer des réactions métaboliques de phase I et II. Les incubations sont alors réalisées en cinétique sur 24 heures en absence et en présence de quinidine, inhibiteur puissant et spécifique du CYP2D6. On pourra se référer à J. Pharm. Exp. Ther. 1996, 277, 321-332.

Les composés selon l'invention ont été particulièrement étudiés comme suit :

- le dit composé est incubé avec des fractions microsomaux hépatiques humaines, du NADPH (co-facteur d'oxydo-réduction) ainsi qu'en présence ou en absence de quinidine. Le degré d'inhibition de la métabolisation observée en présence de quinidine reflète l'implication du CYP2D6 dans la métabolisation du dit composé. Cette approche est utilisable lorsque la métabolisation sur fractions microsomaux hépatiques est d'une amplitude suffisante (c'est-à-dire supérieure ou égale à 10 % de la quantité de substrat de départ).
- Dans le cas où la métabolisation du dit composé sur microsomes hépatiques est trop faible pour pouvoir quantifier une inhibition avec précision, ou lorsque des vérifications supplémentaires sont nécessaires, des études complémentaires, plus approfondies, sur hépatocytes humains en culture primaire sont réalisées en cinétique sur 24 heures. Le degré d'implication du CYP2D6 dans la métabolisation hépatique globale est alors révélé par la diminution de la clairance intrinsèque du dit composé éventuellement observée en présence de quinidine.
- Les résultats obtenus montrent que les composés selon l'invention présentent un taux de métabolisation faible et/ou une faible implication du CYP2D6 dans le processus d'oxydation.

Aucun signe de toxicité n'est observé avec ces composés aux doses pharmacologiquement actives et leur toxicité est donc compatible avec leur utilisation comme médicaments.

- Les composés de la présente invention sont donc particulièrement intéressants et pourront être utilisés avantageusement comme médicaments, notamment comme antipsychotiques, pour le traitement des troubles liés à l'ischémie cérébrale et les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie.

Les composés de l'invention sont également très intéressants pour leur activité neuroprotectrice, plus particulièrement en ce qui concerne l'apoptose. Les composés selon l'invention pourront également être utilisés en tant qu'analgésiques ou bien pour

traiter les abus de drogues et les symptômes liés à la dépendance et ou sevrage des drogues.

Par ailleurs, les composés selon l'invention ont également une activité dans le domaine cardiovasculaire plus particulièrement pour la régulation des troubles du rythme cardiaque.

La présente invention a donc également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant une dose efficace d'un composé selon l'invention ou d'un sel, d'un solvat ou d'un hydrate pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et des excipients convenables. Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, intratrachéale, intranasale, transdermique, rectale ou intraoculaire, les principes actifs de formule (I) ci-dessus, ou leurs sels, solvats et hydrates éventuels, peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intranasale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse et les formes d'administration rectale. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, pommades, lotions ou collyres.

Afin d'obtenir l'effet prophylactique ou thérapeutique désiré, la dose de principe actif peut varier entre 0,02 et 1 mg par kg de poids du corps et par jour.

Chaque dose unitaire peut contenir de 1 à 25 mg, de préférence de 5 à 12 mg, d'ingrédients actifs en combinaison avec un support pharmaceutique. Cette dose unitaire peut être administrée 1 à 5 fois par jour de façon à administrer un dosage journalier de 1 à 100 mg, de préférence de 5 à 60 mg.

Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique, tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose, d'un dérivé cellulosique, ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.



On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir ou pour l'administration sous forme de gouttes peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de
5 préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des
10 édulcorants ou des correcteurs du goût.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des
15 solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs, ou bien avec des matrices
20 telles qu'un polymère ou une cyclodextrine (patch, formes à libération prolongée).

Les compositions de la présente invention peuvent contenir, à côté des produits de formule (I) ci-dessus ou de leurs sels, solvats et hydrates pharmaceutiquement acceptables, d'autres principes actifs qui peuvent être utiles dans le traitement des troubles ou maladies indiquées ci-dessus.

25 Ainsi, la présente invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant plusieurs principes actifs en association dont l'un est un composé selon l'invention.

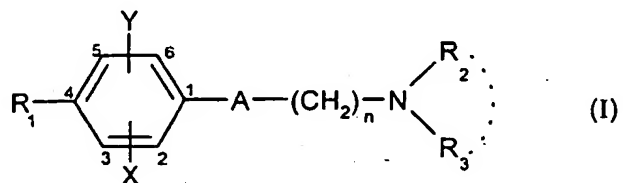
Les PREPARATIONS et EXEMPLES suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

30 Les points de fusion ont été mesurés selon la méthode de Micro-Kofler.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été effectués dans le diméthylsulfoxyde sauf mention contraire, à 200 MHz et les déplacements chimiques sont exprimés en p.p.m. Les abréviations utilisées ci-après sont les suivantes :

s = singulet ; m = multiplet ; d = doublet ; t = triplet ; q = quadruplet.

35 De manière conventionnelle, on numérotera par la suite le groupe phényle des composés (I) de la façon suivante :



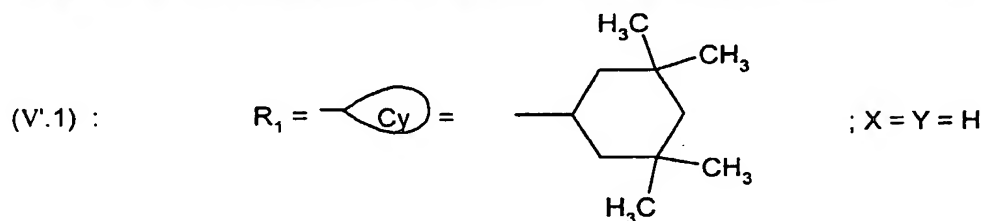
Dans les PREPARATIONS et EXEMPLES ci-après, n est égal à 1.

PREPARATION 1

1-Bromo-4-(1,1-diméthoxyéthyl)benzène, *composé Vp*(Vp) : X = Y = H ; Z = Br ; P = CH₃

- On agite pendant 6 heures à température ambiante un mélange de 19,905 g de
- 5 1-(4-bromophényl)éthanone, 101,4 ml de méthanol, 0,22 g d'acide *para*-toluènesulfonique hydraté et 19,9 ml de triméthylorthoformate. On neutralise la solution avec une solution d'hydroxyde de potassium à 1% dans le méthanol et concentre sous pression réduite. On reprend l'huile obtenue avec de l'éther de pétrole, élimine le précipité par filtration et évapore le filtrat sous pression réduite. On purifie le
- 10 *composé Vp* par distillation ; rdt = 96% ; T_{Eb} = 82°C (sous une pression de 0,003 mbar).

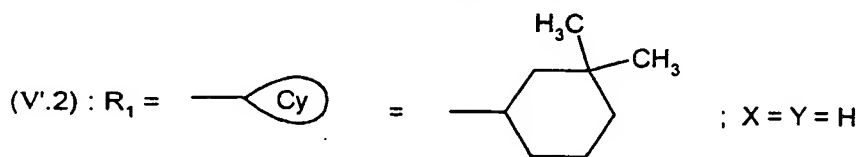
PREPARATION 2

1-[4-(1-Hydroxy-3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]éthanone, *composé V'.1*

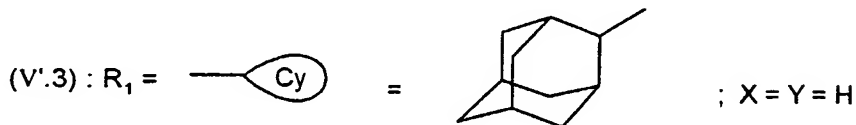
15

- A -78°C, à une solution de 10 g de 1-bromo-4-(1,1-diméthoxyéthyl)benzène (*composé Vp*) dans 100 ml de tétrahydrofurane, on ajoute goutte à goutte 27,5 ml d'une solution à 1,6 M dans l'hexane de *n*-butyllithium. On agite le mélange réactionnel pendant 2 heures à cette température. On ajoute en 20 minutes une solution de 6,92 ml de
- 20 3,3,5,5-tétraméthylcyclohexanone dans 20 ml de tétrahydrofurane et agite le mélange réactionnel à -78°C pendant 1 heure. Après retour à température ambiante on additionne 140 ml d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. On décante, extrait la phase aqueuse au éther diéthylique, on réunit les phases organiques, les sèche sur sulfate de magnésium et évapore les solvants sous pression
- 25 réduite. On purifie l'huile obtenue par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle, 95 / 5 (v/v) ; rdt = 88% ; F = 135°C.

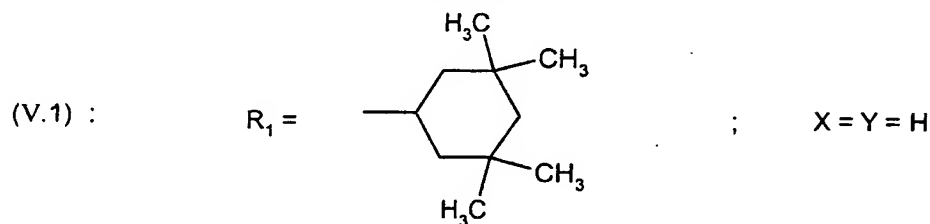
De la même manière, on prépare les composés suivants :

[4-(Hydroxy-3,3-diméthylcyclohexyl)phényl]éthanone, composé V'.2

F = 99°C.

1-[4-(Hydroxyadamantan-2-yl)phényl]éthanone, composé V'.3

5

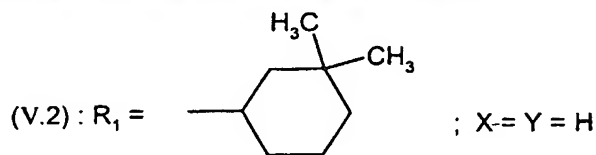
 1H RMN : 7,9 (d,2H) ; 7,6 (d,2H) ; 4,8 (s,1H) ; 2,6-1,4 (m,18H).**PREPARATION 3****1-[4-(3,3,5,5-Tétraméthylcyclohexyl)phényl]éthanone, composé V.1**

10.

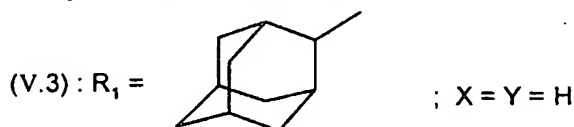
A une solution de 40,45 g de 1-[4-(hydroxy-3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]éthanone (*composé V'.1*) et de 56,21 g d'iodure de sodium dans 230 ml d'acétonitrile anhydre, on additionne 38,1 ml de chlorotriméthylsilane en 45 minutes. Pendant l'addition, on maintient la température entre 35 et 40°C. Après 2 heures d'agitation, on additionne 40 ml d'acétonitrile et 39,4 ml d'acide acétique. Ensuite, on ajoute par portions 29,4 g de zinc en poudre fine, sous agitation et à température ambiante. On chauffe le mélange réactionnel à reflux sous forte agitation pendant 4 heures. Après retour à température ambiante, on filtre sur célite puis lave avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium. On concentre la phase organique sous pression réduite et purifie l'huile obtenue par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle, 95/5 (v/v) ; rdt = 68% ; F = 54°C.

20

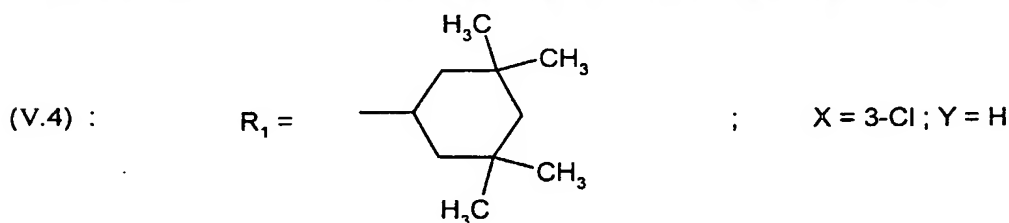
De la même manière, on prépare les composés suivants :

1-[4-(3,3-Diméthylcyclohexyl)phényl]éthanone, composé V.2

1H RMN : 7,8 (d,2H) ; 7,2 (d,2H) ; 2,7 (m,1H) ; 2,5 (s,3H) ; 1,8-1,1 (m,8H) ; 1,0 (s,3H) ; 0,9 (s,3H).

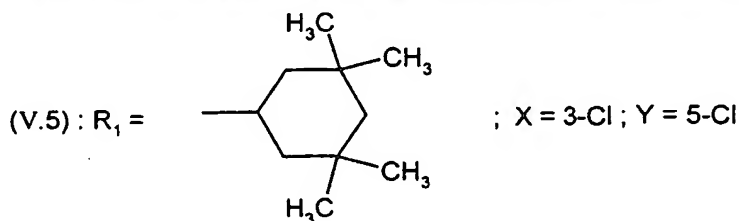
5 1-(4-Adamantan-2-ylphényl)éthanone, composé V.3

F = 75°C.

PREPARATION 4**10 1-[3-Chloro-4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]éthanone, composé V.4**

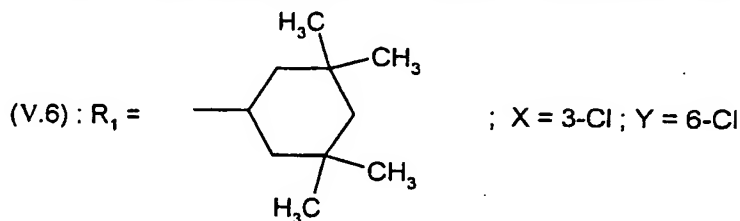
Sous atmosphère inerte, à 350 ml de dichlorométhane on additionne à 0°C 40,25 g de chlorure d'aluminium puis 5 g de 1-[4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]éthanone (composé V.1) en solution dans du dichlorométhane. Après 2 heures d'agitation à 0°C on fait barboter dans la réaction 17,1 ml de chlore gazeux ($d = 1,565$, mesuré à l'état liquide à -78°C). Après retour à température ambiante, on additionne au mélange réactionnel un mélange eau / glace. On extrait au dichlorométhane, décante, sèche la phase organique sur sulfate de magnésium et concentre sous pression réduite. On purifie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane / dichlorométhane, 7/3 (v/v) ; rdt = 74% ; F = 64°C.

On isole également les composés dichlorés :

1-[3,5-Dichloro-4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]éthanone, composé V.5

^1H RMN : 7,9 (s,1H) ; 7,8 (s,1H) ; 3,9 (m,1H) ; 2,5 (s,3H) ; 2,1 (m,2H) ; 1,2 (m,4H) ; 1,0 (s,6H) ; 0,9 (s,6H).

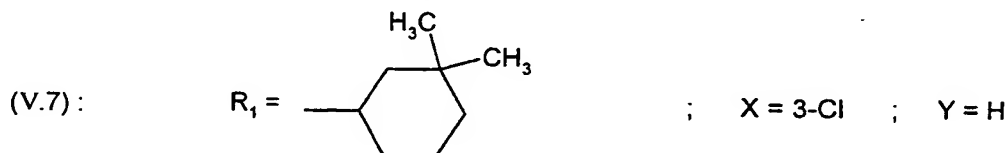
1-[3,6-Dichloro-4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]éthanone, composé V.6



5 ^1H RMN : 7,6 (s,1H) ; 7,2 (s,1H) ; 3,3 (m,1H) ; 2,6 (s,3H) ; 1,5 (m,2H) ; 1,2 (m,4H) ; 1,1 (s,6H) ; 0,9 (s,6H).

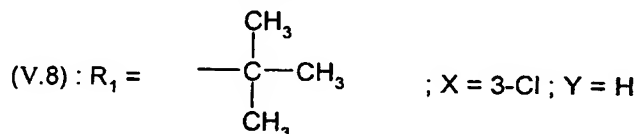
Selon le mode opératoire décrit pour le composé V.4., on isole les composés suivants :

1-[3-Chloro-4-(3,3-diméthylcyclohexyl)phényl]éthanone, composé V.7



10 ^1H RMN : 7,9 (s,1H) ; 7,8 (d,1H) ; 7,4 (d,1H) ; 3,1 (m,1H) ; 2,5 (s,3H) ; 1,8-1,1 (m,8H) ; 0,9 (s,3H) ; 0,8 (s,3H).

1-(3-Chloro-4-tert-butylphényl)éthanone, composé V.8



^1H RMN : 7,8 (s,1H) ; 7,7 (d,1H) ; 7,5 (d,1H) ; 2,5 (s,3H) ; 1,4 (s,9H).

15 **1-(3,5-Chloro-4-cyclohexylphényl)éthanone, composé V.9**



PREPARATION 5

1-[(3-Chloro-4-hydroxy)phényl]éthanone, composé VII.1

20 (VII.1) : X = 3-Cl ; Y = H

Sous atmosphère inerte, à 63,5 ml de 2-chloro-1-méthoxybenzène dans 500 ml de 1,2-dichloroéthane, on additionne 167 g de trichlorure d'aluminium puis on ajoute goutte à goutte 167 g de chlorure d'acétyle en solution dans 200 ml de 1,2-dichloroéthane. On chauffe le mélange réactionnel à 45°C pendant 48 heures. On

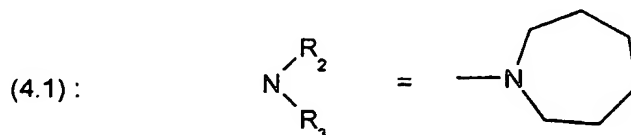
25 verse le mélange réactionnel sur un mélange eau/glace, extrait au dichlorométhane,

évapore les solvants sous pression réduite et purifie le résidu obtenu par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle, 90/10 (v/v). On recristallise le composé VII.1 dans le cyclohexane ; F = 107°C.

5

PREPARATION 6

1-Prop-2-ynylazépane, composé 4.1

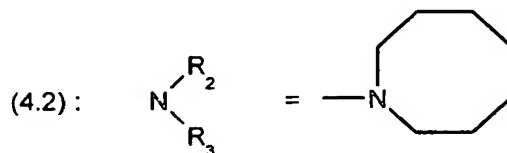


10 A 20,8 ml d'hexaméthylèneamine et 27,9 g de carbonate de potassium dans 300 ml d'acétonitrile, on additionne goutte à goutte 18,8 ml d'une solution de 3-bromopropyne à 80% dans le toluène. On chauffe le mélange réactionnel à 50°C pendant 12 heures et 6 heures à 80°C. On filtre, évapore les solvants sous pression réduite. Le composé 4.1 est purifié par distillation ; T_{eb} = 61°C sous une pression de 26,7 Pa.

¹H RMN : 3,3 (s, 2H) ; 3,0 (s, 1H) ; 2,5 (m, 4H) ; 1,5 (m, 8H).

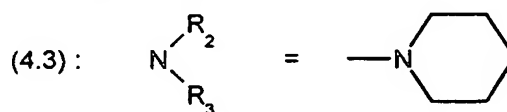
15 De la même manière on prépare:

1-Prop-2-ynylazocane, composé 4.2



¹H RMN : 3,3(s, 2H) ; 3,0(s, 1H) ; 2,5(m, 4H) ; 1,5(m, 10H).

1-Prop-2-ynylpiperidine, composé 4.3



20

¹H RMN : 3,2(s, 2H) ; 3,1(s, 1H) ; 2,3(m, 4H) ; 1,5(m, 2H) ; 1,3(m, 4H).

PREPARATION 7

4-Acétyle-2-chlorophényltrifluorométhanesulfonate, composé Va.1

25 (Va.1) : X = 3-Cl ; Y = H ; Z = OTf

A 0°C, à 26,7 g de 1-[(3-chloro-4-hydroxy)phényl]éthanone (composé VII.1) dans 700 ml de pyridine, on additionne goutte à goutte 26,2 ml d'anhydride triflique. On agite le mélange réactionnel à 0°C pendant 36 heures, évapore les solvants sous pression réduite et reprend le résidu avec une solution 0,1 N d'acide chlorhydrique dans le

dichlorométhane. On décante, sèche les phases organiques sur sulfate de magnésium et évapore les solvants sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle, 95/5 (v/v).

- 5 $^1\text{H RMN}$: 8,2 (s,1H) ; 8,0 (d,1H) ; 7,8 (d,1H).

De la même manière on prépare les composés suivants :

4-Acétyl-2,6-dichlorophényltrifluorométhanesulfonate, composé Va.2

(Va.2) : X = 3-Cl ; Y = 6-Cl ; Z = OTf

$^1\text{H RMN}$: 8,2 (s,2H) ; 2,6 (s,3H).

- 10 **4-Bromo-2-chlorophényltrifluorométhanesulfonate, composé IIIa.1 à partir du 4-bromo-2-chlorophénol.**

(IIIa.1) : X = 3-Cl ; Y = H

$^1\text{H RMN}$: 8,1 (s,1H) ; 7,7 (d,1H) ; 7,6 (d,1H).

4-Bromo-3-chlorophényltrifluorométhanesulfonate, composé IIIa.2

- 15 (IIIa.2) : X = 2-Cl ; Y = H

$^1\text{H RMN}$: 8,0(m,2H) ; 7,5(d,1H)

4-Bromo-2-méthylphényltrifluorométhanesulfonate, composé IIIa.3

(IIIa.3) : X = 2-CH₃ ; Y = H

$^1\text{H RMN}$: 7,7(s,1H) ; 7,6(d,1H) ; 7,3(d,1H) ; 2,3(s,3H).

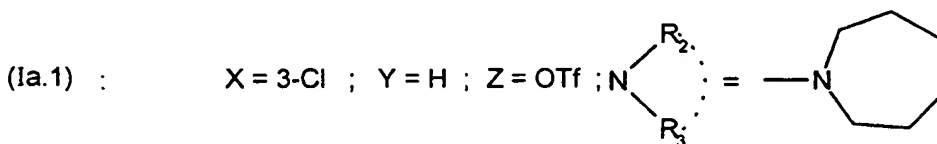
- 20 **4-Bromophényltrifluorométhanesulfonate, composé IIIa.4**

(IIIa.4) : X = Y = H

$^1\text{H RMN}$: 7,8(d,2H) ; 7,4(d,2H).

PREPARATION 8

- 25 **4-[3-(1-Azépanyl)prop-1-ynyl]-2-chlorophényltrifluorométhanesulfonate, composé Ia.1**



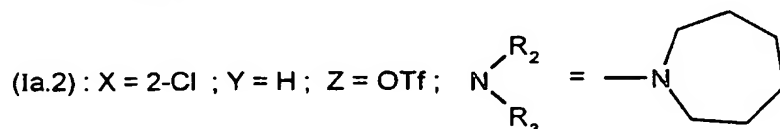
- 30 Sous atmosphère inerte, à 4 g de 4-bromo-2-chlorophényltrifluorométhanesulfonate (composé IIIa.1), 0,062 g d'iodure de cuivre, 10 ml de pyridine et 20 ml de triéthylamine, on additionne 1,96 g de 1-prop-2-ynylazépane (composé 4.1) puis 0,457 g du catalyseur dichlorobis(triphénylphosphine)palladium. On chauffe le mélange réactionnel à reflux pendant 2 heures, évapore les solvants sous pression réduite, reprend le résidu obtenu au dichlorométhane, lave à l'eau et sèche sur sulfate

de magnésium. Après évaporation des solvants sous pression réduite, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 80/20 ; F = 192°C.

^1H RMN : 7,8 (s, 1H) ; 7,5 (m, 2H) ; 3,6 (s, 2H) ; 2,6 (m, 4H) ; 1,5 (m, 8H).

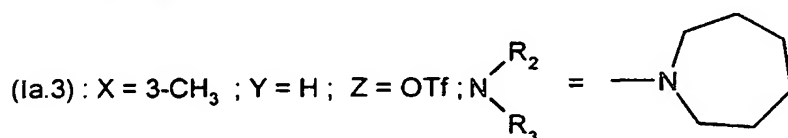
- 5 De la même manière, on prépare les composés suivants :

4-[3-(1-Azépanyl)prop-1-ynyl]-3-chlorophényltrifluorométhanesulfonate, composé Ia.2



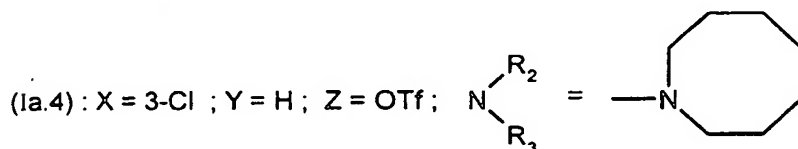
^1H RMN : 7,7(d, 1H) ; 7,6(s, 1H) ; 7,3(d, 1H) ; 3,5(s, 2H) ; 2,6(m, 4H) ; 1,5(m, 8H).

- 10 **4-[3-(1-Azépanyl)prop-1-ynyl]-2-méthylphényltrifluorométhanesulfonate, composé Ia.3**



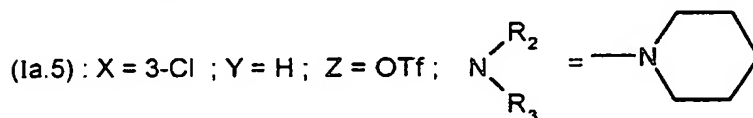
^1H RMN : 7,5(s, 1H) ; 7,4(m, 2H) ; 3,5(s, 2H) ; 2,6(m, 4H) ; 2,3(s, 3H) ; 1,5(m, 8H).

- 15 **4-[3-(1-Azocanyl)prop-1-ynyl]-2-chlorophényltrifluorométhanesulfonate, composé Ia.4**



^1H RMN : 7,8(s, 1H) ; 7,5(m, 2H) ; 3,6(s, 2H) ; 2,6(m, 4H) ; 1,5(m, 10H).

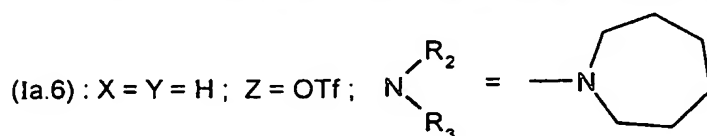
4-[3-(1-Pipéridinyl)prop-1-ynyl]-2-chlorophényltrifluorométhanesulfonate, composé Ia.5



20

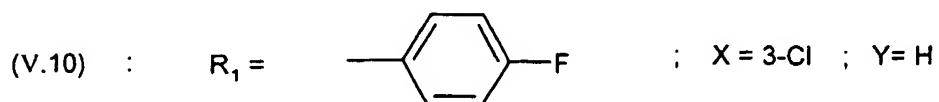
^1H RMN : 7,8(s, 1H) ; 7,6(m, 2H) ; 3,5(s, 2H) ; 2,4(m, 4H) ; 1,8-1,5(m, 6H).

4-[3-(1-Azépanyl)prop-1-ynyl]phényltrifluorométhanesulfonate, composé Ia.6



PREPARATION 9

1-[3-Chloro-4-(4-fluorophényl)phényl]éthanone, composé V.10



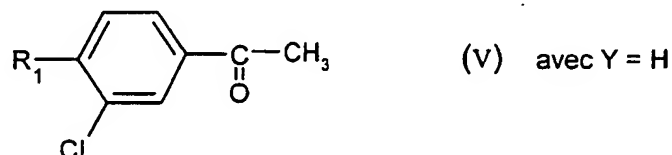
Sous atmosphère inerte, on agite à 60°C pendant 8 heures 19,7 g de
 5 4-acétyl-2-chlorophényltrifluorométhanesulfonate (composé Va.1), 10 g d'acide
 4-fluorobenzèneboronique, 2 g de tétrakis(triphénylphosphine)palladium, 17,9 g de
 carbonate de sodium dans 84,5 ml d'eau, 591 ml de toluène, 200 ml d'éthanol et
 5,51 g de chlorure de lithium. On agite ensuite le mélange réactionnel pendant 12
 10 heures à température ambiante. On filtre, évapore les solvants du filtrat sous pression
 réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de
 silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle, 97/3 (v/v) ; rdt = 94%.

$^1\text{H RMN}$: 8,0 (1H,s) ; 7,9 (1H,d) ; 7,5 (3H,m) ; 7,3 (2H,m) ; 2,6 (3H,s).

De la même manière, on prépare les composés V.11 à V.15 présentés dans le
 TABLEAU 1 suivant :

15

TABLEAU 1



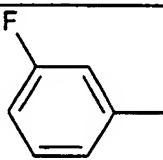
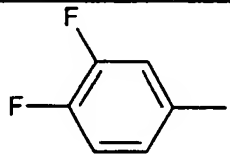
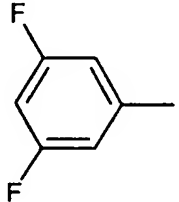
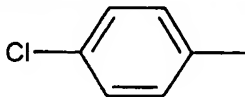
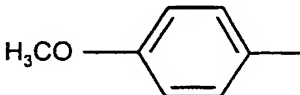
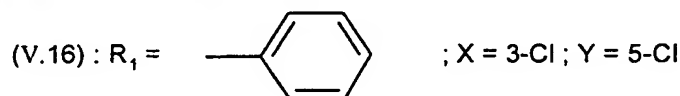
COMPOSE	R_1	$^1\text{H RMN}$
V.11		8,1 (s,1H) ; 7,9 (d,1H) ; 7,5 (m,2H) ; 7,2 (m,3H) ; 2,6 (s,3H)
V.12		8,0 (s,1H) ; 7,9 (d,1H) ; 7,6 (m,3H) ; 7,3 (m,1H) ; 2,6 (s,3H)
V.13		8,0 (s,1H) ; 7,9 (d,1H) ; 7,6 (d,1H) ; 7,4-7,1 (m,3H) 2,6 (s,3H)

TABLEAU 1 (suite 1)

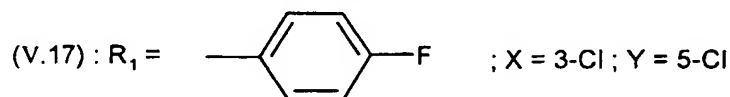
COMPOSE	R ₁	¹ H RMN
V.14		8,0 (s,1H) ; 7,9 (d,1H) ; 7,5 (m,5H) ; 2,6 (s,3H)
V.15		8,0 (s,1H) ; 7,9 (d,1H) ; 7,5 (d,1H) ; 7,4 (m,2H) ; 7,0 (m,2H) ; 3,8 (s,3H) ; 2,6 (s,3H)

1-(2,6-Dichlorobiphényl-4-yl)éthanone, composé V.16



5 ¹H RMN : 8,0 (s,2H) ; 7,4 (m,3H) ; 7,2 (m,2H) ; 2,6 (s,3H).

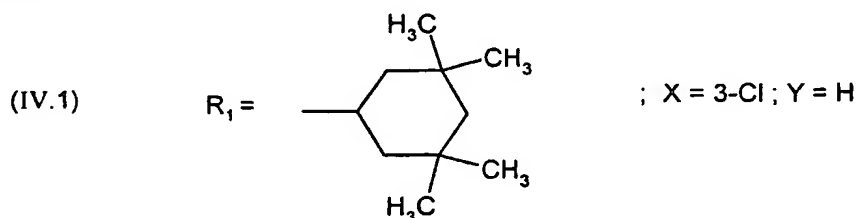
1-(2,6-Dichloro-4'-fluorobiphényl-4-yl)éthanone, composé V.17



¹H RMN : 8,0 (s,2H) ; 7,3 (m,4H) ; 2,6 (s,3H).

10 PREPARATION 10

3-Chloro-3-[3-chloro-4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]propénal, composé IV.1



15 A une température comprise entre -5 et 2°C, à une solution de 3,72 ml de diméthylformamide et de 20 ml de dichlorométhane anhydre, on ajoute goutte à goutte 3,51 ml de chlorure d'oxalyle, puis agite le mélange réactionnel pendant 30 minutes à température ambiante. On additionne alors rapidement 3,92 g de 1-[3-chloro-4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]éthanone (composé V.6) en solution dans 10 ml de dichlorométhane, puis on agite le mélange réactionnel à

20 température ambiante pendant 12 heures. On verse le mélange réactionnel sur un mélange eau/glacé, puis on ajoute 20 ml d'une solution aqueuse d'éthanoate de

sodium à 2,84 M. On lave avec 50 ml d'une solution d'hydrogénocarbonate de sodium et 50 ml d'eau, décante, sèche la phase organique sur sulfate de magnésium et évapore les solvants sous pression réduite. On purifie l'huile obtenue par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange

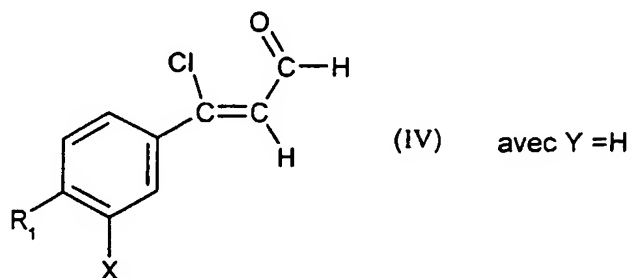
5 cyclohexane/acétate d'éthyle, 97/3 (v/v).

^1H RMN : 10,2 (d,1H) ; 7,7 (s,1H) ; 7,5 (d,1H) ; 7,3 (d,1H) ; 6,6 (d,1H) ; 3,4 (m,1H) ; 1,5 (m,2H) ; 1,3 (m,4H) ; 1,1 (s,6H) ; 0,9 (s,6H).

De la même manière, on prépare les composés IV.2 à IV.18 présentés dans les TABLEAUX 2 et 3 ci-après :

10

TABLEAU 2



COMPOSE	R ₁	X	F ; °C ou ^1H RMN
IV.2		H	10,1 (d,1H) ; 7,8 (m,2H); 7,4 (m,2H) ; 6,9 (m,1H); 2,9 (m,1H) ; 1,4-0,8 (18H)
IV.3		H	146
IV.4		H	
IV.5		H	

TABLEAU 2 (suite1)

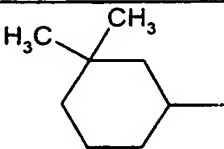
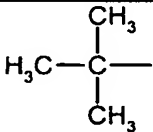
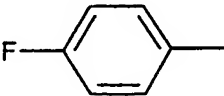
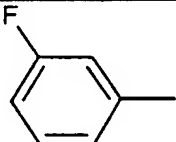
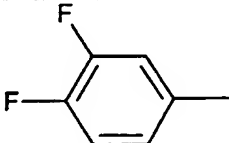
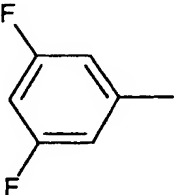
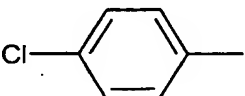
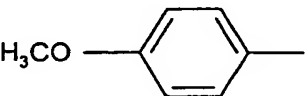
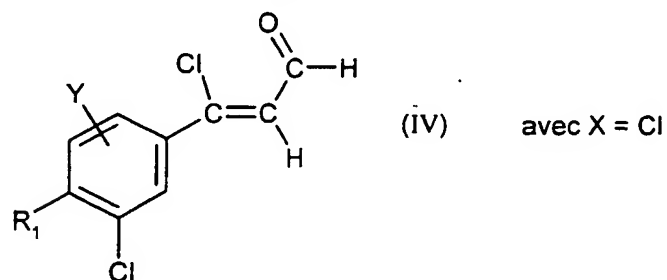
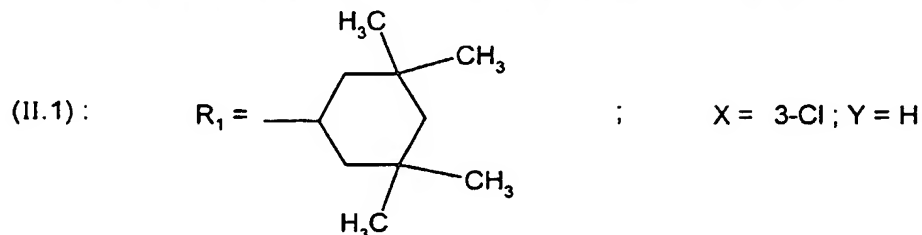
COMPOSE	R ₁	X	F ; °C ou ¹ H RMN
IV.6		Cl	10,0 (d,1H) ; 7,8 (s,1H);7,7(d,1H) 7,4 (d,1H) ; 7,0 (d,1H) ; 3,1(m,1H);1,8-1,1 (m,8H) ; 1,0 (s,3H) ; 0,9 (s,3H)
IV.7		Cl	
IV.8		Cl	139
IV.9		Cl	
IV.10		Cl	
IV.11		Cl	
IV.12		Cl	
IV.13		Cl	10,1 (d,1H) ; 8,0 (s,1H); 7,9 (d,1H) ; 7,6-7,3 (m,3H) ; 7,1 (m,2H) ; 7,0 (d,1H); 3,8 (s,3H)

TABLEAU 3



COMPOSE	R ₁	Y	F ; °C ou ¹ H RMN
IV.14		5-Cl	10,1 (d,1H) ; 8,0 (s,1H) ; 7,9 (s,1H) ; 7,1 (d,1H) ; 3,9 (m,1H) ; 2,1 (m,2H) ; 1,3 (m,4H) ; 1,1 (s,6H) ; 0,9 (s,6H)
IV.15		6-Cl	10,0 (d,1H) ; 7,8-7,4 (m,2H) ; 6,6 (d,1H) ; 3,2 (m,1H) ; 1,6-1,2(m,6H) ; 1,0 (s,6H) ; 0,9 (s,6H)
IV.16		5-Cl	
IV.17		5-Cl	108
IV.18		5-Cl	

PREPARATION 11

3-Chloro-4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényléthyne, composé II.1.

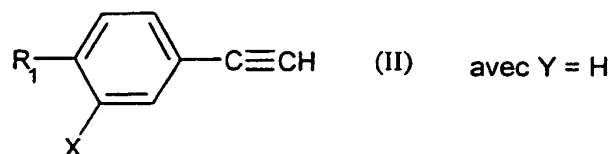
Sous atmosphère inerte et sous forte agitation on dissout 5,3 g d'hydroxyde de sodium
 5 dans 150 ml d'eau. On ajoute 80 ml de 1,4-dioxane et chauffe à reflux. On additionne
 rapidement 15 g de 3-chloro-3-[3-chloro-4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]
 propénal (*composé IV.1*) en solution dans 130 ml de 1,4-dioxane et maintient le
 mélange réactionnel à reflux pendant 1 heure. Après retour à température ambiante on
 verse le mélange réactionnel sur un grand volume de dichlorométhane. On décante,
 10 sèche la phase organique sur sulfate de magnésium et évapore les solvants sous
 pression réduite. On purifie par chromatographie sur une colonne de gel de silice en
 éluant avec du cyclohexane ; rdt = 80%.

$^1\text{H RMN}$: 7,5 (1H,s) ; 7,3 (2H,m) ; 4,2 (1H,s) ; 3,2 (1H,m) ; 1,4 (2H,m) ; 1,2 (4H,m) ;
 1,0 (6H,s) ; 0,9 (6H,s).

15

De la même manière, on prépare les *composés II.2 à II.16* présentés dans les
 TABLEAUX 4 et 5 ci-après :

TABLEAU 4



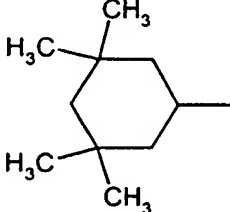
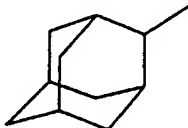
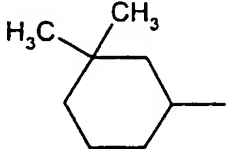
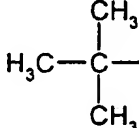
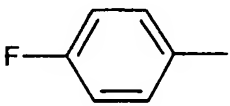
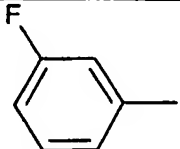
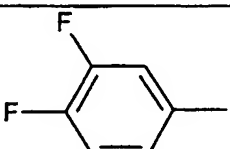
COMPOSE	R ₁	X	F ; °C ou ¹ H RMN
II.2		H	7,3 (d,2H) ; 7,2 (d,2H) ; 4,1 (s,1H) 2,9 (m,1H) ; 1,5-1,1 (m,6H) ; 1,0 (s,6H) ; 0,9 (s,6H)
II.3		H	
II.4		Cl	7,4 (s,1H) ; 7,3 (d,1H) ; 7,2 (d,1H) ; 4,0 (s,1H) ; 3,0 (m,1H) ; 1,7-1,0 (m,8H) ; 0,9 (s,3H) ; 0,8 (s,3H)
II.5		Cl	7,4 (m,3H) ; 4,2 (s,1H) ; 1,3 (s,9H)
II.6		Cl	7,6 (s,1H) ; 7,4 (m,6H) ; 4,3 (s,1H)
II.7		Cl	7,7 (s,1H) ; 7,5 (m,3H) ; 7,3 (m,3H) ; 4,3 (s,1H)
II.8		Cl	7,7 (s,1H) ; 7,5 (m,4H) ; 7,3 (m,1H) ; 4,3 (s,1H)

TABLEAU 4 (suite 1)

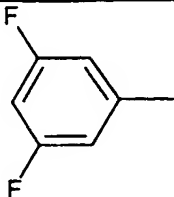
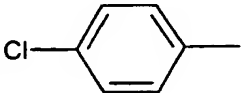
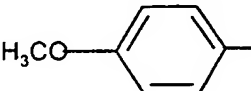
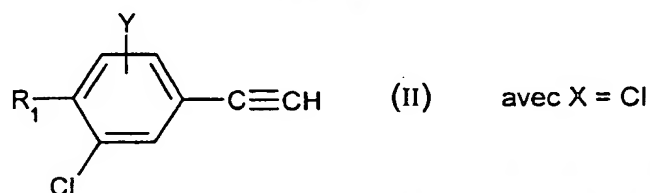
COMPOSE	R ₁	X	F ; °C ou ¹ H RMN
II.9		Cl	
II.10		Cl	78
II.11		Cl	7,6 (s,1H) ; 7,4 (d,1H) ; 7,3 (m,3H) ; 7,0 (d,2H) ; 4,3 (s,1H) ; 3,8 (s,3H)

TABLEAU 5



5

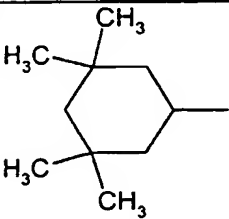
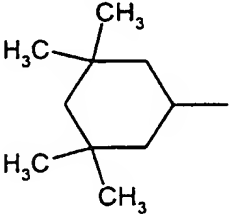
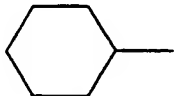
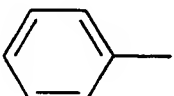
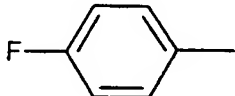
COMPOSE	R ₁	Y	F ; °C ou ¹ H RMN
II.12		5-Cl	7,6 (s,1H) ; 7,5 (s,1H) ; 4,4 (s,1H) ; 3,9 (m,1H) ; 2,0 (t,2H) ; 1,2 (m,4H) ; 1,1 (s,6H) ; 0,9 (s,6H)
II.13		6-Cl	7,6 (s,1H) ; 7,4 (s,1H) ; 4,6 (s,1H) ; 3,2 (m,1H) ; 1,5-1,1 (m,6H) ; 1,0 (s,6H) ; 0,9 (s,6H)

TABLEAU 5 (suite1)

COMPOSE	R ₁	Y	F ; °C ou ¹ H RMN
III.14		5-Cl	
II.15		5-Cl	7,7 (s,2H) ; 7,4 (m,3H) ; 7,2 (d,2H) ; 4,5 (s,1H)
II.16		5-Cl	7,6 (s,2H) ; 7,3 (d,4H) ; 4,5 (s,1H)

PREPARATION 12

Acide 3,5-difluorobenzèneboronique, composé 2.1

- 5 A -78°C, à 20 g de 1-bromo-3,5-fluorobenzène dans 300 ml de éther diéthylique, on additionne 91,5 ml de *tert*-butyllithium. On agite le mélange réactionnel pendant 1 heure à -78°C puis additionne 14,2 ml de triméthylborate. On agite le mélange réactionnel pendant 1 heure à -78°C puis pendant 12 heures à température ambiante. On additionne 200 ml d'une solution aqueuse 1 N d'acide chlorhydrique. On extrait au
- 10 éther diéthylique, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium, la sèche sur sulfate de magnésium et évapore les solvants sous pression réduite. On reprend le résidu au cyclohexane et isole le précipité obtenu par filtration.
- ¹H RMN : 7,4 (3H,m) ; 7,2 (2H,m).

15

PREPARATION 13

4-Bromo-3-chloroacétophénone, composé Va.3

(Va.3) ; X = 3-Cl ; Y = H ; Z = Br

- 20 A 0°C, à 133,34 g de chlorure d'aluminium dans 600 ml de dichlorométhane, on additionne goutte à goutte une solution de 100 g de 4-bromoacétophénone dans 250 ml de dichlorométhane. Après 2 heures d'agitation à 0°C, on fait barboter dans le milieu à 0°C 28,3 ml de chlore préalablement congelé (-75°C). On agite à température ambiante pendant 12 heures puis hydrolyse le mélange réactionnel. On décante, extrait au dichlorométhane, sèche les phases organiques sur sulfate de magnésium et

évacue les solvants sous pression réduite. On recristallise le résidu obtenu dans l'hexane ; rdt = 57% ; F = 80°C.

PREPARATION 14

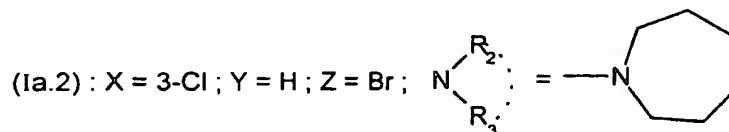
5 3-Chloro-3-(4-bromo-3-chlorophényl)propénal, composé IVa.1

(IVa.1) : X = 3-Cl ; Y = H ; Z = Br

A une température comprise entre 3 et 6°C, on additionne sous forte agitation 15,08 ml de chlorure d'oxalyle à 16 ml de diméthylformamide dans 200 ml de dichlorométhane. Après retour à température ambiante, on agite pendant 30 minutes puis ajoute une solution de 13,4 g de 4-bromo-3-chloroacétophénone (composé Va.3) dans 40 ml de dichlorométhane. On agite le mélange réactionnel pendant 12 heures à température ambiante, hydrolyse le mélange réactionnel par ajout d'une solution de 18,9 g d'acétate de sodium dans 50 ml d'eau. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, on décante, extrait au dichlorométhane, sèche les phases organiques sur sulfate de magnésium et évacue les solvants sous pression réduite. Le résidu obtenu est recristallisé dans le cyclohexane ; rdt = 87% ; F = 134°C.

PREPARATION 15

1-[3-(4-Bromo-3-chlorophényl)prop-2-ynyl]azépane, composé Ia.7



20

a) 1-Bromo-2-chloro-4-éthynylbenzène, composé IIa.1

Sous atmosphère inerte, on dissout 6,9 g d'hydroxyde de sodium dans 220 ml d'eau, on additionne 100 ml de 1,4-dioxane et chauffe le mélange réactionnel à 75°C. On additionne 16 g de 3-chloro-3-(4-bromo-3-chlorophényl)propénal (composé IVa.1) en solution dans 400 ml de 1,4-dioxane et agite le mélange réactionnel pendant 30 minutes à 85°C. On laisse revenir le mélange réactionnel à température ambiante puis additionne 1300 ml de dichlorométhane. On décante, lave la phase organique à l'eau et la sèche sur sulfate de magnésium et évacue les solvants. Le composé obtenu est directement engagé dans l'étape suivante.

30 b) 1-[3-(4-Bromo-3-chlorophényl)prop-2-ynyl]azépane, composé Ia.7

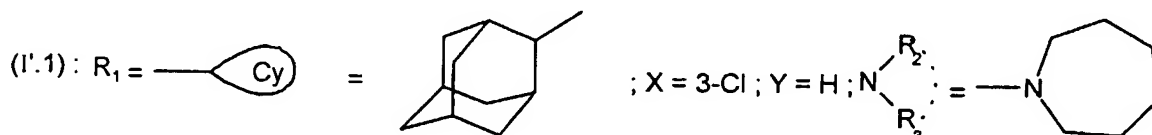
On ajoute 2,53 ml d'une solution aqueuse à 36% de formaldéhyde sur 2,46 ml d'hexaméthylèneimine dans 40 ml de 1,2-diméthoxyéthane. On additionne cette solution à 4,28 g du composé obtenu précédemment en présence de 0,17 g de chlorure de cuivre II, dihydraté dans 120 ml de 1,2-diméthoxyéthane. On agite le

mélange réactionnel pendant 1 heure à reflux, évapore les solvants sous pression réduite puis purifie le résidu obtenu par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle variant de 90/10 à 80/20 (v/v) ; rdt = 82%.

- 5 $^1\text{H RMN}$: 7,7 (d,1H) ; 7,6 (s,1H) ; 7,2 (d,1H) ; 3,5 (s,2H) ; 2,6 (m,4H) ; 1,5 (m,8H).

PREPARATION 16

2-{2-Chloro-4-[3-(1-azépanyl)prop-1-ynyl]phényl}adamantan-2-ol, composé I'.1



- 10 A -78°C , à 3,1 g de 1-[3-(4-bromo-3-chlorophényl)prop-2-ynyl]azépane (composé Ia.7) dans 50 ml de éther diéthylique, on additionne 5,6 ml d'une solution de *n*-butyllithium à 15% dans l'hexane et maintient l'agitation à -75°C pendant 1 heure. Toujours à -78°C , on additionne 1,38 g d'adamantan-2-one dans 25 ml de éther diéthylique puis agite le mélange réactionnel pendant 1 heure à -78°C .
- 15 On laisse le mélange réactionnel revenir à température ambiante puis on additionne un mélange eau/glacé. On décante, extrait au éther diéthylique, sèche les phases organiques sur sulfate de sodium et évapore les solvants sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 85/15 (v/v) ; rdt = 73% ;
- 20 $F = 95^\circ\text{C}$.

PREPARATION 17

4,4-Diméthylcyclohexanone, composé 3.1

a) 4,4-Diméthylcyclohex-2-ènone

- 25 A 81 ml de but-3-èn-2-one et 88 ml de 2-méthylpropionaldéhyde dans 450 ml de benzène, on additionne à température ambiante 1 ml d'acide sulfurique concentré, puis chauffe le mélange réactionnel à reflux pendant 13 heures pour éliminer l'eau par entraînement azéotropique. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est lavé avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium,
- 30 puis à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et les solvants évaporés sous pression réduite. Après distillation, on isole 31,1 g du composé attendu ; $T_{\text{Eb}} = 78^\circ\text{C}$ (sous une pression de 22 mbar).
- b) 31,1 g de 4,4-diméthylcyclohex-2-ènone dans 100 ml de pentane, sont hydrogénés en autoclave sous une pression de 5 bar en présence de 1,6 g de palladium sur

charbon à 5%. Le mélange réactionnel est filtré et les solvants évaporés sous pression réduite.

PREPARATION 18

5 2-Chloro-4-(4,4-diméthylcyclohexyl)phénol, composé IX.1

a) 2-Chloro-4-(1-hydroxy-4,4-diméthylcyclohexyl)phénol

A 15,1 g de 4-bromo-2-chlorophénol dans 150 ml de tétrahydrofurane, on additionne à -78°C 100 ml d'une solution 1,6M de butyllithium dans l'hexane, agite le mélange réactionnel pendant 1 heure à -78°C. On additionne 10,1 g du
10 4,4-diméthylcyclohexanone (composé 3.1) et agite à nouveau le mélange réactionnel pendant 30 minutes à -78°C puis pendant 12 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est hydrolysé par une solution d'acide chlorhydrique 1N et extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et les solvants évaporés sous pression réduite. Le solide obtenu est purifié par
15 chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle variant de 98/2 à 90/10 (v/v). On obtient 11,8 g de solide.

$^1\text{H RMN}$: 7,4(s,1H) ; 7,2(d,2H) ; 6,9(d,2H) ; 4,5(s,1H) ; 1,9-1,1(m,8H) ; 0,9(s,6H)

b) A 11,8 g du 2-chloro-4-(1-hydroxy-4,4-diméthylcyclohexyl)phénol dans 200 ml d'acide acétique, on additionne 50 ml d'une solution aqueuse d'acide iodhydrique à
20 57%. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 3 heures, les solvants évaporés sous pression réduite. On ajoute une solution aqueuse à 40% d'hydroxyde de sodium, une solution aqueuse de carbonate de sodium, puis une solution aqueuse d'hydrogénosulfate de sodium et extrait avec de l'éther diéthylique. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et les solvants évaporés sous
25 pression réduite. On purifie le composé obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5 (v/v).

$^1\text{H RMN}$: 9,8(s,1H) ; 7,1(s,1H) ; 7(d,1H) ; 6,9(d,1H) ; 1,9(m,1H) ; 1,6-1,2(m,8H) ; 0,9(s,6H)

30 PREPARATION 19

2-Chloro-4-(4,4-diméthylcyclohexyl)phényltrifluorométhanesulfonate, composé III.1

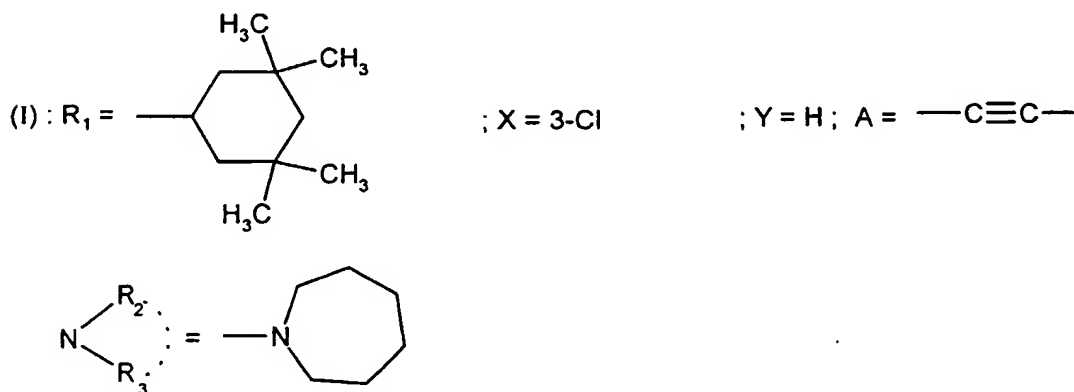
A 9,7 g du 2-chloro-4-(4,4-diméthylcyclohexyl)phénol (composé IX.1) dans 60 ml de pyridine, on additionne à 5°C 8,2 ml d'anhydride triflique et laisse le mélange
35 réactionnel pendant 30 minutes à 0°C, puis on agite le mélange réactionnel à température ambiante pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est hydrolysé puis

extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et les solvants évaporés sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris avec du toluène puis les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane /acétate d'éthyle variant de 100/0 à 99/1 (v/v). On obtient 15 g du composé.

$^1\text{H RMN}$: 7,7(s,1H) ; 7,5(d,1H) ; 7,4(d,1H) ; 2,5(m,1H) ; 1,6-1,2(m,8H) ; 0,92(s,3H) ; 0,86(s,3H).

10 EXEMPLE 1

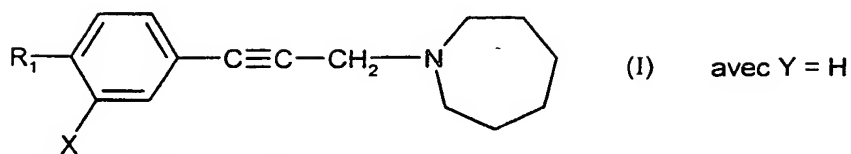
Chlorhydrate de 1-{3-[3-chloro-4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]prop-2-ynyl}azépane.



Sous atmosphère inerte, à 2,57 g de 3-chloro-4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényléthyne (*composé II.1*) dans 20 ml de 1,2-diméthoxyéthane (DME) , on additionne 0,08 g de chlorure de cuivre II dihydraté. On ajoute ensuite rapidement une solution de 1,19 ml de formaldéhyde et 1,162 ml d'hexaméthylèneimine dans 10 ml de DME. On chauffe le mélange réactionnel à reflux pendant une heure. Après retour à température ambiante, on évapore les solvants sous pression réduite. On reprend le résidu avec du éther diéthylique et fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux sous forte agitation. On isole le précipité obtenu par filtration. Ce précipité est séché sous pression réduite puis recristallisé dans le toluène ; rdt = 75% ; F = 187°C (HCl).

De la même manière, on prépare les EXEMPLES 2 à 16 présentés dans les TABLEAUX 6 et 7 ci-après :

TABLEAU 6



EXEMPLE	R ₁	X	F ; °C ou ¹ H RMN
2		H	200 HCl
3		H	158 HCl-0,2 H ₂ O
4		Cl	176 HCl
5		Cl	190 HCl- 0,3 H ₂ O
6		Cl	210 HCl
7		Cl	186 HCl-0,3 H ₂ O
8		Cl	7,6-7,2(m,6H) ; 3,6(s,2H) ; 2,6(m,4H) ; 1,8-1,4(m,8H)

TABLEAU 6 (suite1)

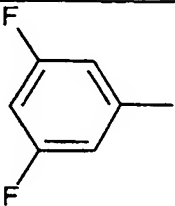
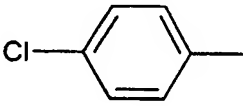
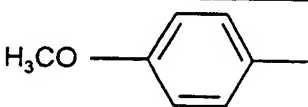
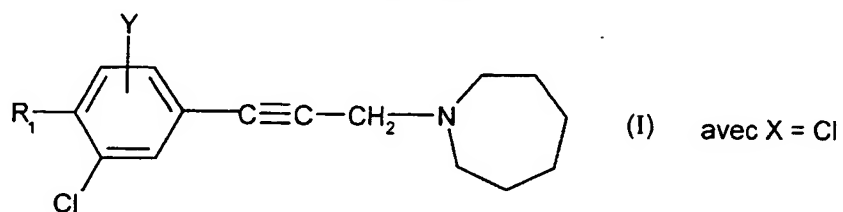
EXEMPLE	R ₁	X	F ; °C ou ¹ H RMN
9		Cl	196 HCl
10		Cl	223 HCl
11		Cl	220 HCl

TABLEAU 7



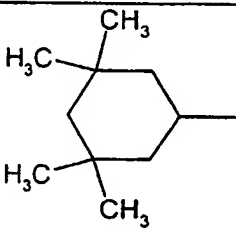
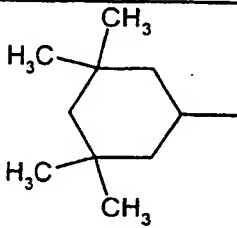
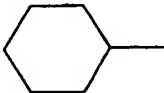
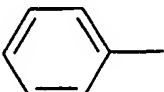
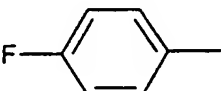
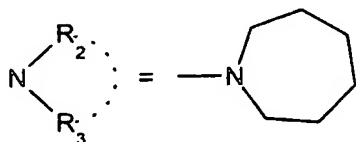
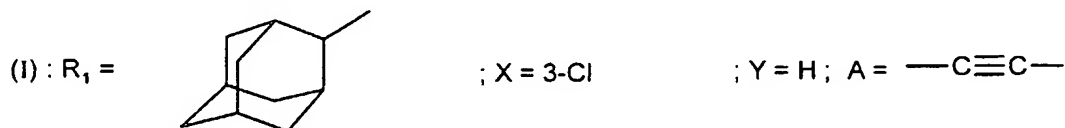
EXEMPLE	R ₁	Y	F ; °C ou ¹ H RMN (sel)
12		5-Cl	7,5(s,1H) ; 7,4(s,1H) ; 3,8(m,1H) 3,5(s,2H) ; 2,6(m,4H) ; 2,0(t,2H) 1,5(m,8H) ; 1,2(m,4H) ; 1,0(s,6H) 0,8(s,6H)
13		6-Cl	7,5(s,1H) ; 7,4(s,1H) ; 3,6(s,2H) 3,3(m,1H) ; 2,7(m,4H) ; 2,4(m,2H) ; 1,5(m,8H) ; 1,3(m,4H) ; 1,0(s,6H) ; 0,9(s,6H)

TABLEAU 7 (suite 1)

EXEMPLE	R ₁	Y	F ; °C ou ¹ H RMN (sel)
14		5-Cl	
15		5-Cl	230 HCl
16		5-Cl	184 HCl

EXEMPLE 17

Chlorhydrate de 1-[3-(4-adamantan-2-yl-3-chlorophényl)prop-2-ynyl]azépane.



5

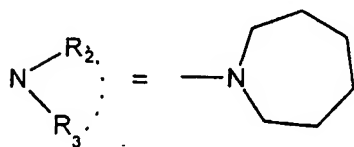
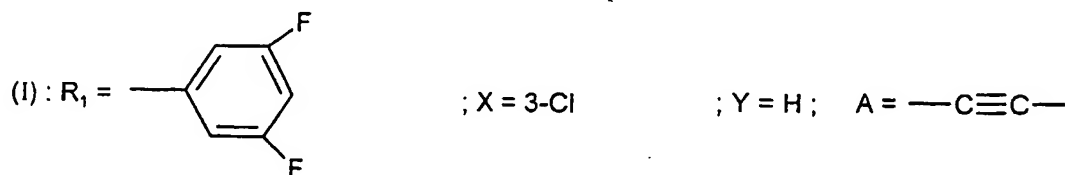
Sous atmosphère inerte, à 3,68 g de 2-{2-chloro-4-[3-(1-azépanyl)prop-1-ynyl]phényl}adamantan-2-ol (*composé I'.1*) dans 20ml d'acétonitrile et 10 ml de dichlorométhane, on additionne 3,46 g d'iodure de sodium puis 2,35 ml de chlorotriméthylsilane. On agite le mélange réactionnel pendant 2 heures à 30°C puis additionne 1,06 ml d'acide acétique, 10 ml d'acétonitrile puis 1,81 g de zinc en poudre. On chauffe le mélange réactionnel à 80°C pendant 3 heures, laisse revenir à température ambiante, filtre et lave au éther diéthylique. On sèche les phases organiques sur sulfate de sodium puis évapore les solvants sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 87,5/12,5 (v/v) ; F = 218°C (HCl).

10

15

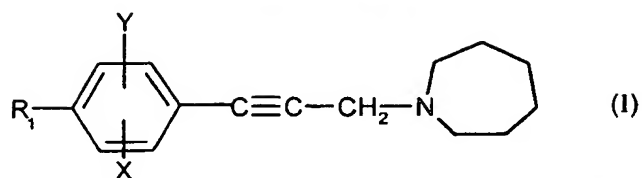
EXEMPLE 18

Chlorhydrate de 1-[3-(2-chloro-3',5'-difluorobiphényl-4-yl)prop-2-ynyl]azépan .



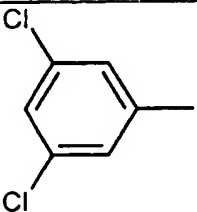
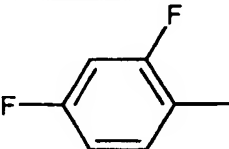
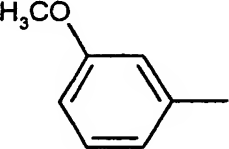
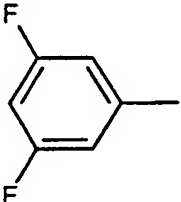
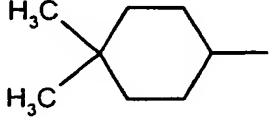
- 5 Sous atmosphère inerte, on agite pendant 12 heures à 80°C, 9,5 g de 4-[3-(1-azépanyl)prop-1-ynyl]-2-chlorophényltrifluorométhanesulfonate (*composés Ia.1*), 5 g d'acide 3,5-difluorobenzèneboronique (*composé 2.1*), 31 ml d'une solution aqueuse 2 M de carbonate de sodium, 2,1 g de chlorure de lithium, 300 ml de toluène, 100 ml d'éthanol et 0,7 g de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. On évapore les solvants
- 10 sous pression réduite et purifie le résidu obtenu par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange toluène/éthanol, 99/1 (v/v). On reprend le composé obtenu avec du éther diéthylique et fait barboter de l'acide chlorhydrique. On filtre et recristallise le précipité obtenu dans le toluène ; F = 196°C (HCl).
- De la même manière, on prépare les composés des EXEMPLES 19 à 32 présentés
- 15 ci-après :

TABLEAU 8



EXEMPLE	R ₁	X	Y	F ; °C (sel, hydrate)
19		2-Cl	H	205 HCl
20		3-Cl	H	172 HCl
21		3-Cl	H	198 HCl
22		3-CH ₃	H	175 HCl 0,8 H ₂ O
23		3-Cl	H	(a)
24		3-Cl	H	(b)
25		3-Cl	H	184 HCl

TABLEAU 8 (suit 1)

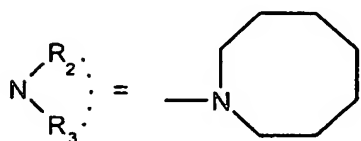
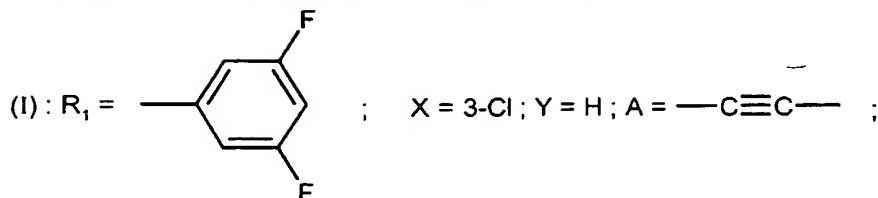
EXEMPLE	R ₁	X	Y	F ; °C (sel, hydrate)
26		3-Cl	H	(c)
27		3-Cl	H	(d)
28		3-Cl	H	175 HCl 0,4 H ₂ O
29		H	H	167 HCl
30		2-Cl	H	205 HCl

(a) ¹H RMN : 7,7-7,3(m,7H) ; 3,6(s,2H) ; 2,7(m,4H) ; 1,6(m,8H)

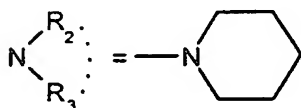
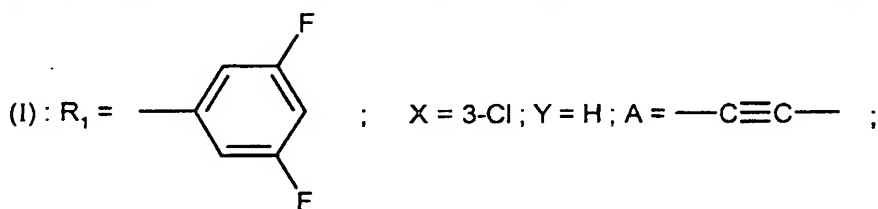
(b) ¹H RMN : 7,6-6,8(m,7H) ; 3,5(d,2H) ; 2,6(m,4H) ; 1,5(m,8H)

(c) ¹H RMN : 7,8(s,1H) ; 7,7(s,1H) ; 7,6-7,5(m,4H) ; 4,3(s,2H) ; 3,4-3,3(m,4H) ; 1,9(m,4H) ; 1,6(m,4H)

5 (d) ¹H RMN : 7,8(s,1H) ; 7,6-7,1(m,5H) ; 4,3(s,2H) ; 3,4(m,2H) ; 3,3(m,2H) ; 1,8(m,4H) ; 1,6(m,4H)

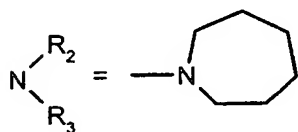
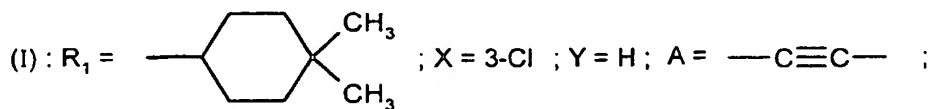
EXEMPLE 31**Chlorhydrate de 1-{3-[4-(3,5-difluorophényl)-3-chlorophényl]prop-2-ynyl}azocane**F = 182°C (HCl ; 0,1 H₂O)

5

EXEMPLE 32**Chlorhydrate de {3-[4-(3,5-difluorophényl)-3-chlorophényl]prop-2-ynyl}pipéridine**

F = 220°C (HCl)

10

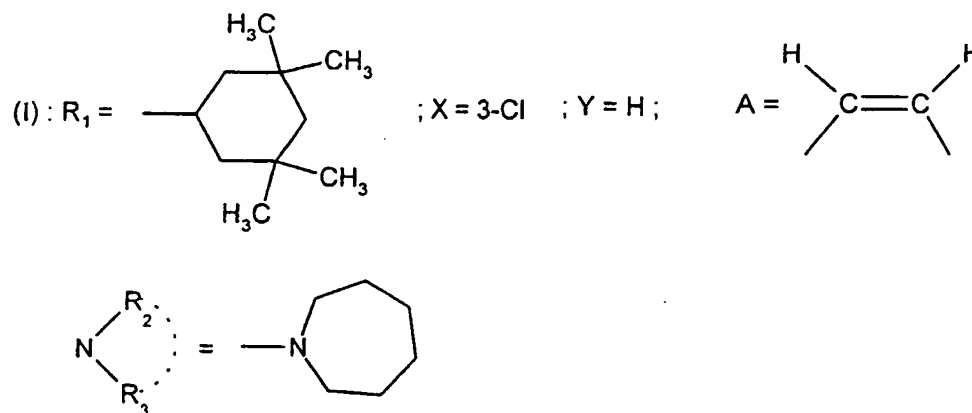
EXEMPLE 33**Chlorhydrate de {3-[4-(4,4-diméthylcyclohexyl)-3-chlorophényl]prop-2-ynyl}azépane**

15 Sous atmosphère inerte, on additionne 0,76 g de dichlorobis(triphénylphosphine) palladium à 3,6 g de 1-prop-2-ynylazépane (composé 4.1), 8 g de [4-(4,4-diméthylcyclohexyl)-3-chlorophényl]trifluorométhanesulfonate (composé III.1),

0,103 g d'iodure de cuivre, 1,83 g de chlorure de lithium dans 200 ml de triéthylamine et 100 ml de pyridine. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 12 heures. On évapore les solvants sous pression réduite et purifie le résidu obtenu par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange
 5 cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5 (v/v). On reprend le résidu obtenu avec de l'éther diéthylique et forme le chlorhydrate en faisant barboter de l'acide chlorhydrique. Après filtration, le résidu obtenu est recristallisé dans le toluène.

EXEMPLE 34

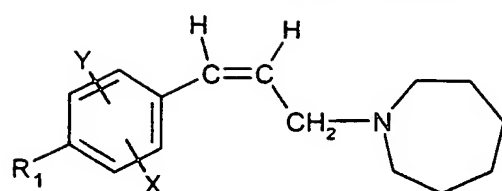
- 10 Chlorhydrate de 1-((Z)-3-[3-chloro-4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]propèn-2-yl)azépane.



- Sous atmosphère inerte et à pression atmosphérique, on hydrogène 2,28 g du composé de l'EXEMPLE 1 dans 40 ml d'éther de pétrole en présence de 2,3 ml de
 15 cyclohexène et 0,23 g de palladium sur carbonate de calcium empoisonné par 3,5% de plomb (catalyseur de Lindlar). On filtre sur célite, reprend le résidu huileux obtenu avec du éther diéthylique et fait barboter de l'acide chlorhydrique. On filtre et sèche le précipité sous pression réduite ; $F = 190^\circ\text{C}$ (HCl).

De la même manière, on prépare les composés des EXEMPLES 35 à 64 ci-après :

TABLEAU 9



(I)

EXEMPLE	R ₁	X	Y	F ; °C (sel, hydrate)
35		H	H	120 HCl
36		H	H	186 HCl
37		3-Cl	H	162 HCl
38		3-Cl	H	155 HCl
39		3-Cl	H	158 HCl
40		3-CH ₃	H	115 HCl 0,6 H ₂ O
41		3-Cl	H	164 HCl 0,3 H ₂ O

TABLEAU 9 (suit 1)

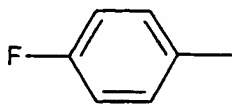
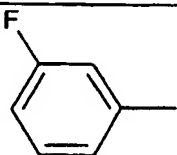
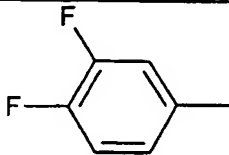
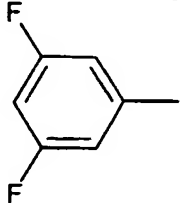
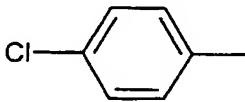
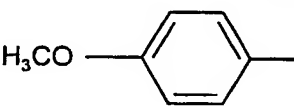
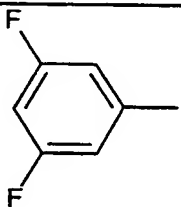
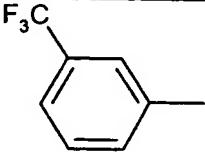
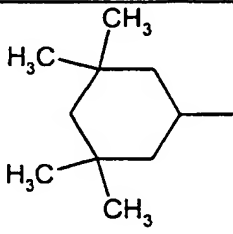
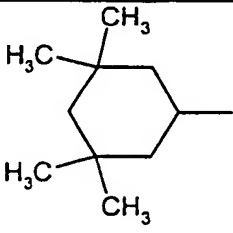

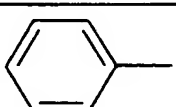
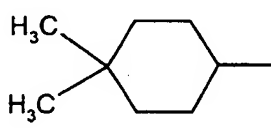
EXEMPLE	R ₁	X	Y	F ; °C (sel,hydrate)
42		3-Cl	H	179 HCl
43		3-Cl	H	152 HCl
44		3-Cl	H	138 HCl
45		3-Cl	H	139 HCl
46		3-Cl	H	146 HCl
47		3-Cl	H	142 HCl
48		2-Cl	H	161 HCl 0,2 H ₂ O
49		3-Cl	H	150 HCl

TABLEAU 9 (suite 2)

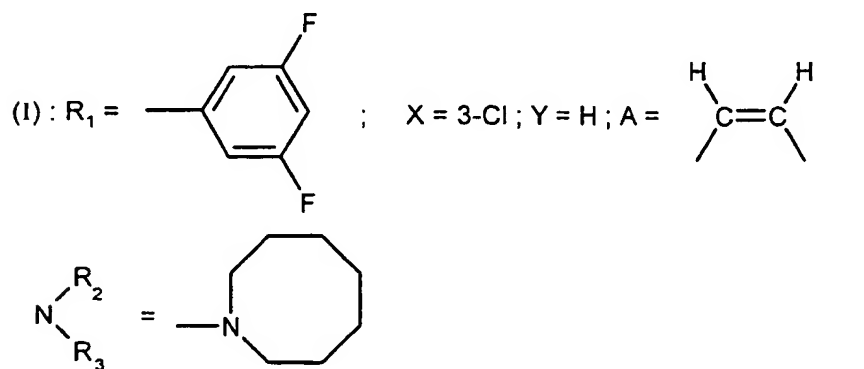
EXEMPLE	R ₁	X	Y	F ; °C (sel,hydrate)
50		3-Cl	H	141 HCl 0,2 H ₂ O
51		3-Cl	H	147 HCl
52		3-Cl	H	128 HCl
53		3-Cl	H	220 HCl
54		3-Cl	H	158 HCl
55		3-Cl	H	132 HCl
56		H	H	157 HCl
57		3-Cl	H	179 HCl 0,2 H ₂ O

TABLEAU 9 (SUITE 3)

EXEMPLE	R ₁	X	Y	F ; °C (sel)
58		3-Cl	5-Cl	191 HCl-0,2 H ₂ O
59		3-Cl	6-Cl	181 HCl
60		3-Cl	5-Cl	
61		3-Cl	5-Cl	228 HCl
62		2-Cl	H	150 HCl

EXEMPLE 63

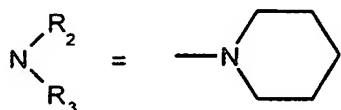
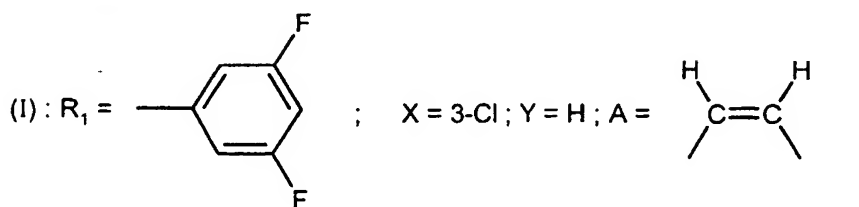
Chlorhydrate de 1-[(Z)-3-[3-chloro-4-(3,5-difluorophényl)phényl]propèn-2-yl]azocane



F = 176°C (HCl).

EXEMPLE 64

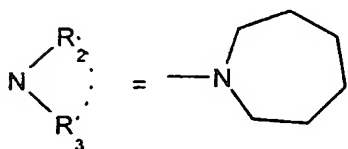
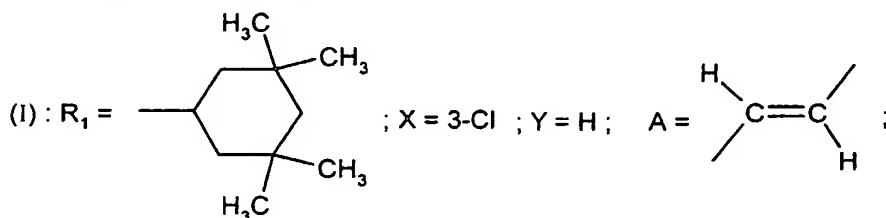
Chlorhydrate de 1-[(Z)-3-[3-chloro-4-(3,5-difluorophényl)phényl]propèn-2-yl]piperidine



5 $F = 142^\circ\text{C (HCl)}$

EXEMPLE 65

Chlorhydrate de 1-[(E)-3-[3-chloro-4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]propèn-2-yl]azépane.



10

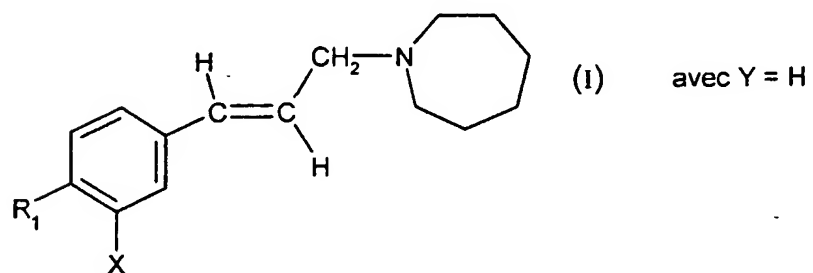
Sous atmosphère inerte, à une solution de 3 g du composé de l'EXEMPLE 1 dans 25 ml de toluène, on additionne goutte à goutte 19,5 ml d'une solution 1 M d'hydrure de diisobutylaluminium (DIBALH) dans le toluène. On agite le mélange réactionnel à 40°C pendant 1 heure puis verse le mélange réactionnel sur un mélange eau/glace. On

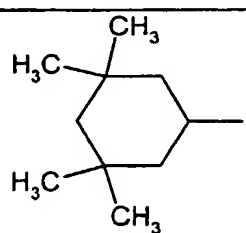
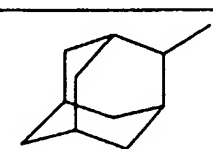
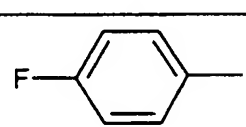
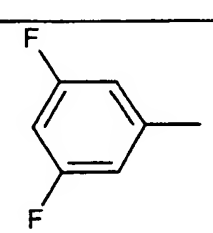
15 extrait au dichlorométhane, décante, sèche la phase organique sur sulfate de magnésium et évapore les solvants sous pression réduite. On reprend le résidu avec du éther diéthylique, fait barboter de l'acide chlorhydrique. On filtre et sèche le précipité obtenu ; rdt = 74% ; $F = 205^\circ\text{C (HCl)}$.

De la même manière, on prépare les composés des EXEMPLES 66 à 69 présentés

20 dans le TABLEAU 10 ci-après :

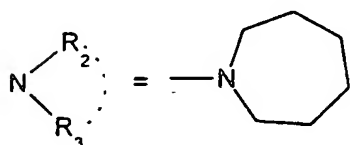
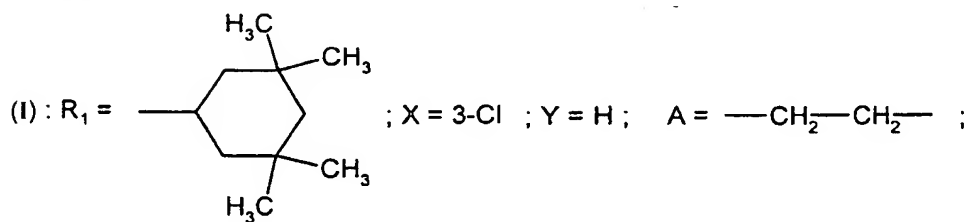
TABLEAU 10



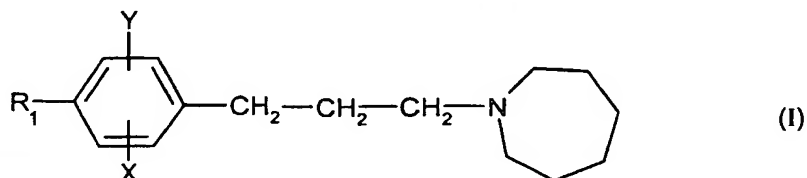
EXEMPLE	R ₁	X	F ; °C (sel, hydrate)
66		H	182 HCl 0,2 H ₂ O
67		H	226 HCl
68		Cl	239 HCl
69		Cl	202 HCl 0,2 H ₂ O

EXEMPLE 70

Chlorhydrate de 1-{3-[3-chloro-4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]propyl} azépane.



- 5 On hydrogène 3,6 g du composé de l'EXEMPLE 1 en présence de 0,36 g de palladium sur charbon à 10% et de 50 ml d'éthanol. On filtre et évapore le filtrat sous pression réduite. On reprend le résidu huileux obtenu avec du éther diéthylique, fait barboter de l'acide chlorhydrique. On filtre et sèche le précipité obtenu ; rdt = 59% ; F = 215°C (HCl).
- 10 De la même manière on prépare les composés des EXEMPLES 71 à 85 présentés dans le TABLEAU 11 ci-après :

TABLEAU 11

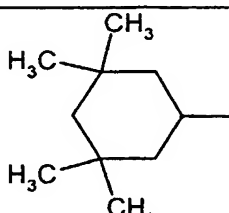
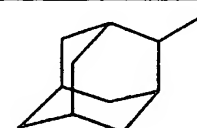
EXEMPLE	R_1	X	Y	F ; °C (sel)
71		H	H	186 HCl 0,3 H ₂ O
72		H	H	198 HCl

TABLEAU 11 (suite 1)

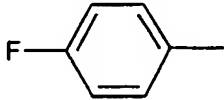
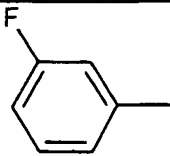
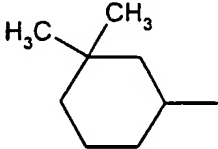
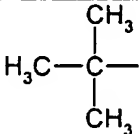
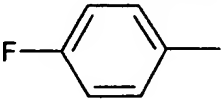
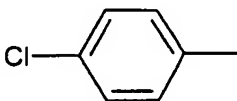
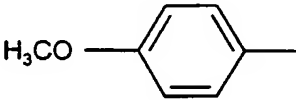
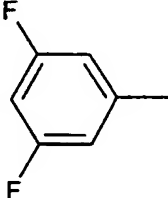
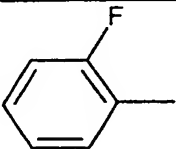
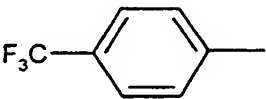
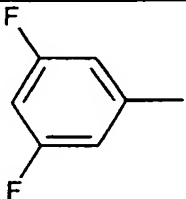
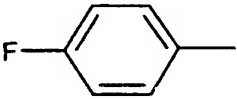
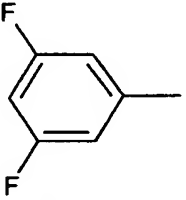
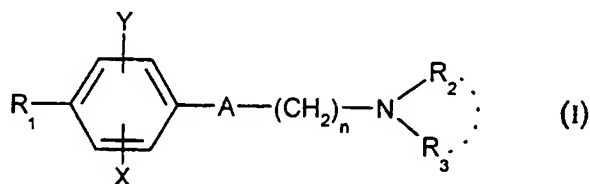
EXEMPLE	R ₁	X	X ₂	F ; °C (s l)
73		H	H	180 HCl
74		H	H	187 HCl-0,3 H ₂ O
75		3-Cl	H	177 HCl
76		3-Cl	H	178 HCl-0,6 H ₂ O
77		3-Cl	H	218 HCl-0,2 H ₂ O
78		3-Cl	H	201 HCl
79		3-Cl	H	< 50 CF ₃ COOH, 0,7H ₂ O
80		3-CH ₃	H	165 HCl

TABLEAU 11 (suite 2)

EXEMPLE	R ₁	X	Y	F ; °C (sel)
81		3-Cl	H	176 HCl 0,9 H ₂ O
82		3-Cl	H	195 HCl
83		3-Cl	H	177 HCl
84		3-Cl	5-Cl	210 CF ₃ COOH 0,4 H ₂ O
85		H	H	196 HCl 0,1 H ₂ O

REVENDICATIONS

1. Composés de formule :



5 dans laquelle :

- A représente un groupe choisi parmi les suivants :

$-\text{C}\equiv\text{C}-$; $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$

- n est égal à 1 ou 2 ;

- X représente un atome d'hydrogène, de chlore ou de fluor ou un groupe méthyle ou méthoxy ;

- Y représente un atome d'hydrogène ou un atome de chlore ou de fluor ;

- R_1 représente un groupe cyclohexyle monosubstitué, disubstitué, trisubstitué ou tétrasubstitué par un groupe méthyle ; un groupe phényle monosubstitué ou disubstitué par un atome de fluor ou de chlore ou par un groupe (C_1-C_3) alcoxy ou trifluorométhyle ; un groupe cycloheptyle, *tert*-butyle, dicyclopropylméthyle, bicyclo[3.2.1]octanyle, 4-tétrahydropyranyle, 4-tétrahydrothiopyranyle ou adamantyle 1 ou 2 ; ou R_1 représente un groupe phényle étant entendu que dans ce cas X ou Y est différent de l'hydrogène ; ou bien R_1 représente un groupe cyclohexyle étant entendu que dans ce cas X et Y sont différents de l'hydrogène ;

- R_2 et R_3 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés une amine cyclique comprenant 5 à 8 chaînons ; un groupe morpholinyle éventuellement substitué en position 3 et 5 par un méthyle ; ou un groupe 4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridinyle éventuellement substitué sur le phényle par un halogène ou un groupe trifluorométhyle, (C_1-C_4) alkyle ou (C_1-C_4) alcoxy ;

et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, ainsi que leurs solvats et hydrates.

2. Composés selon la revendication 1 dans lesquels :

- A représente un groupe choisi parmi les suivants :

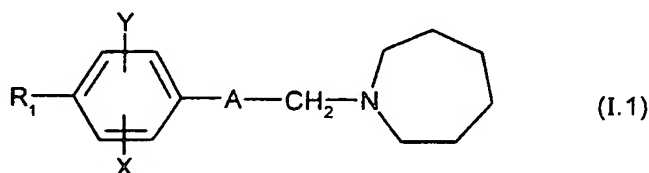
$-\text{C}\equiv\text{C}-$; $-\text{CH}=\text{CH}-$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$

- n est égal à 1 ;

- X représente un atome d'hydrogène, de chlore ou un groupe méthyle ;

- Y représente un atome d'hydrogène ou de chlore ;
 - R₁ représente un groupe cyclohexyle monosubstitué, disubstitué, trisubstitué ou tétrasubstitué par un groupe méthyle ; un groupe phényle monosubstitué ou disubstitué par un atome de fluor ou de chlore ou par un groupe méthoxy ou trifluorométhyle ; un groupe *tert*-butyle ou adamantyle 1 ou 2 ; ou R₁ représente un groupe phényle étant entendu que dans ce cas X ou Y sont différents de l'hydrogène ; ou bien R₁ représente un groupe cyclohexyle étant entendu que dans ce cas X et Y sont différents de l'hydrogène ;
 - R₂ et R₃ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés une amine cyclique comprenant 6 à 8 chaînons ;
- et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables ainsi que leurs solvats et hydrates.

3. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 2 de formule :



dans laquelle :

- A représente un groupe choisi parmi les suivants :
 $-\text{C}\equiv\text{C}-$; $-\text{CH}=\text{CH}-$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
 - X représente un atome d'hydrogène ou de chlore ;
 - Y représente un atome d'hydrogène ou un atome de chlore ;
 - R₁ représente un cyclohexyle monosubstitué, disubstitué, trisubstitué ou tétrasubstitué par un groupe méthyle ; un groupe phényle mono ou disubstitué par un atome de fluor, de chlore ou un groupe méthoxy ; un groupe *tert*-butyle ou adamantyle 1 ou 2 ; R₁ représente un groupe cyclohexyle ou phényle étant entendu que dans ce cas X et Y sont différents de l'hydrogène ;
- et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, ainsi que leurs solvats et hydrates.

4. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 dans lesquels A représente le groupe $-\text{CH}=\text{CH}-$ en particulier de configuration (Z).

5. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 dans lesquels X représente un atome de chlore et Y représente un atome d'hydrogène.

6. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 dans lesquels R₁ représente un groupe phényle monosubstitué ou disubstitué par un atome de fluor ou de chlore ou un groupe méthoxy et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, ainsi que leurs solvats et hydrates.

7. Composés :

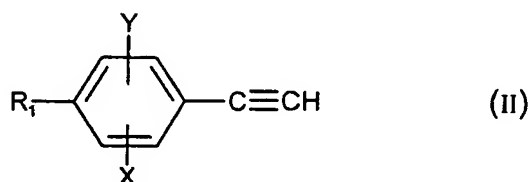
- 10 - 1-[(Z)-3-(2-Chloro-3'-fluorobiphényl-4-yl)propèn-2-yl]azépane ;
 - 1-[(Z)-3-(2-Chloro-3'-5'-difluorobiphényl-4-yl)propèn-2-yl]azépane ;
 - 1-[(Z)-3-(2-Chloro-3'-méthoxybiphényl-4-yl)propèn-2-yl]azépane ; selon la revendication 1, ainsi que leurs sels avec des acides pharmaceutiquement acceptables, solvats et hydrates.

15

8. Composé 1-[(Z)-3-(2-Chloro-3'-méthoxybiphényl-4-yl)propèn-2-yl]azépane selon la revendication 1, ainsi que ses sels avec des acides pharmaceutiquement acceptables, solvats et hydrates.

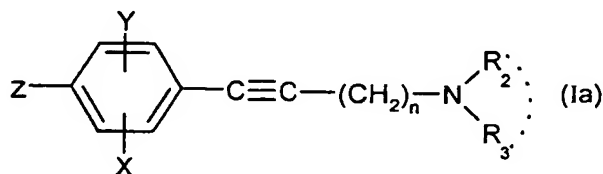
- 20 9. Procédé pour la préparation d'un composé selon la revendication 1 dans lequel A représente le groupe $\text{--C}\equiv\text{C--}$ caractérisé en ce que :

a) soit, si $n = 1$, on effectue une réaction de Mannich entre le dérivé phénylacétylénique de formule :



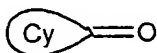
- 25 dans laquelle R₁, X et Y sont tels que définis pour (I), le formaldéhyde et l'amine (1) HNR_2R_3 , R₂ et R₃ étant tels que définis pour (I) ;

b) soit on effectue un couplage de Suzuki entre le composé de formule :

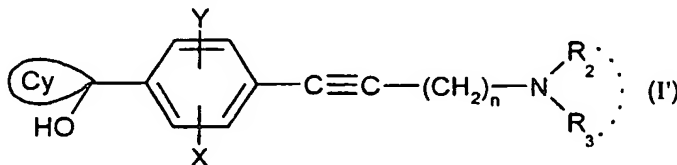


- dans laquelle X, Y, n, R₂ et R₃ sont tels que définis pour (I) et Z représente un brome,
 30 un iode ou le groupe trifluorométhanesulfonate (OTf) et un dérivé boronique (2) de

formule $R_1-B(OR)_2$ dans lequel R_1 est tel que défini pour (I) et R représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou aryle en présence d'une base et d'un catalyseur métallique ;

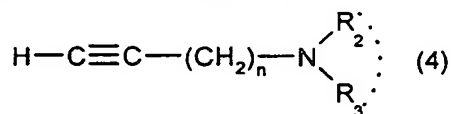
- 5 c) soit lorsque R_1 représente un groupe cyclohexyle monosubstitué, disubstitué, trisubstitué ou tétrasubstitué par un groupe méthyle ; un groupe cycloheptyle, 4-tétrahydropyranyle, 4-tétrahydrothiopyranyle ou adamantyle, on effectue un couplage entre le composé (Ia) dans lequel Z représente un atome d'iode ou de brome avec la cétone (3) correspondant à R_1 représentée par  en présence d'une

base pour obtenir intermédiairement le composé de formule :

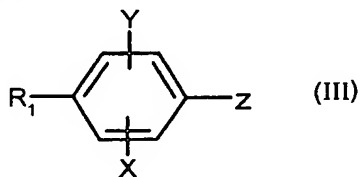


- 10 dans laquelle X, Y, n, R_2 et R_3 sont tels que définis pour (I) ; ledit composé (I') étant ensuite réduit dans des conditions sélectives ;

d) soit on effectue une réaction de couplage entre l'amine de formule :



dans laquelle n, R_2 et R_3 sont tels que définis pour (I) et le composé de formule :



- 15 dans laquelle R_1 , X et Y sont tels que définis pour (I) et Z représente un atome de brome, iode ou un groupe trifluorométhylsulfonate (triflate ou OTf).

10. Procédé pour la préparation d'un composé selon la revendication 1 dans lequel A
- 20 représente le groupe $-CH=CH-$, caractérisé en ce qu'on effectue une hydrogénation par l'hydrogène naissant où en présence de cyclohexène du composé (I) dans lequel A représente le groupe acétylénique $-C\equiv C-$ pour préparer le composé éthylénique (I) sous forme d'un mélange des isomères Z et E ou on effectue cette hydrogénation en présence d'un catalyseur métallique sur support pour préparer le composé éthylénique
- 25 (I) sous forme Z, ou encore on fait réagir sur le composé (I) dans lequel A représente

le groupe acétylénique $-C\equiv C-$ un hydrure métallique pour préparer le composé éthylénique (I) sous forme E.

11. Procédé pour la préparation d'un composé selon la revendication 1 dans lequel A
5 représente le groupe $-CH_2-CH_2-$, caractérisé en ce qu'on effectue une hydrogénation du composé (I) dans lequel A représente un groupe $-CH=CH-$ ou $-C\equiv C-$.

12. Composition pharmaceutique contenant à titre de principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8.

10

13. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les troubles psychiotiques.

14. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour la
15 préparation d'un médicament destiné à traiter les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No
PCT/FR 00/01790

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D295/06 C07D295/02 C07D295/08 A61K31/55 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 04251 A (BROECK DIDIER VAN ; SANOFI SA (FR); FERRARA PASCUAL (FR); PAUL RAYM) 5 February 1998 (1998-02-05) page 26	1, 12
X	FR 2 159 369 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 22 June 1973 (1973-06-22) page 9	1, 12
X	WO 89 12443 A (FISONS CORP) 28 December 1989 (1989-12-28) page 23 -page 45; examples 1-39	1, 12
	--- -/--	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 November 2000

Date of mailing of the international search report

08/12/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bader, K

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; BASARAB, GREGORY S. ET AL: "Design of sterol reductase inhibitors. Insights into the binding conformation of tertiary amine fungicides" retrieved from STN Database accession no. 118:2375 XP002153652 abstract & ACS SYMP. SER. (1992), 504(SYNTH. CHEM. AGROCHEM. III), 414-27 ,</p>	1
X	<p>--- DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ZHANG, MING QIANG ET AL: "Novel stereoselective calcium channel ligands of the diphenylalkylamine-type" retrieved from STN Database accession no. 119:130911 XP002153653 abstract & BIOORG. MED. CHEM. LETT. (1992), 2(10), 1283-8 ,</p>	1
X	<p>--- DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; OMIYA, TOSHIMICHI: "N-Cinnamyl-N'-benzhydrylpiperazines" retrieved from STN Database accession no. 83:97373 XP002153654 abstract & JP 50 004086 A (FUJIKAWA AND CO., LTD., JAPAN) 16 January 1975 (1975-01-16) page 665</p>	1
X	<p>--- ZHANG, M. Q. ET AL: "Calcium antagonism and structure-affinity relationships of terfenadine, a histamine H1 antagonist, and some related compounds" J. PHARM. PHARMACOL., vol. 45, no. 1, 1993, pages 63-66, XP000964893 page 64</p> <p>--- -/--</p>	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No
PCT/FR 00/01790

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ZHANG M -Q ET AL: "OPTICALLY ACTIVE ANALOGUES OF EBASTINE: SYNTHESIS AND EFFECT OF CHIRALITY ON THEIR ANTIHISTAMINIC AND ANTIMUSCARINIC ACTIVITY" CHIRALITY,US,WILEY-LISS, NEW YORK, vol. 6, no. 8, 1994, pages 631-641, XP000613077 ISSN: 0899-0042 page 638; table 2 ---	1
A	REITZ, ALLEN B. ET AL: "Orally Active Benzamide Antipsychotic Agents with Affinity for Dopamine D2, Serotonin 5-HT1A, and Adrenergic.alpha.1 Receptors" J. MED. CHEM., vol. 41, no. 12, 1998, pages 1997-2009, XP002153651 page 2000 ---	1,12-14
A	WO 95 30659 A (WARNER LAMBERT CO) 16 November 1995 (1995-11-16) page 20 ---	1,12-14
A	EP 0 461 986 A (SANOFI SA) 18 December 1991 (1991-12-18) cited in the application page 3 -----	1,12-14

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9804251	A	05-02-1998	FR	2751645 A	30-01-1998
			AU	3855197 A	20-02-1998
			BR	9711606 A	24-08-1999
			CN	1226825 A	25-08-1999
			CZ	9900242 A	12-05-1999
			EP	0917464 A	26-05-1999
			HU	9902806 A	28-04-2000
			JP	2000500782 T	25-01-2000
			NO	990401 A	25-03-1999
			SK	7999 A	18-01-2000
FR 2159369	A	22-06-1973	AU	4862072 A	09-05-1974
			BE	790971 A	07-05-1973
			DE	2254893 A	17-05-1973
			JP	48056817 A	09-08-1973
			ZA	7207923 A	26-06-1974
WO 8912443	A	28-12-1989	US	4855462 A	08-08-1989
			US	4912222 A	27-03-1990
			AU	3850389 A	12-01-1990
			DK	39490 A	11-04-1990
			EP	0347123 A	20-12-1989
			JP	3500053 T	10-01-1991
			PT	90868 A	29-12-1989
JP 50004086	A	16-01-1975	NONE		
WO 9530659	A	16-11-1995	US	5486517 A	23-01-1996
			AU	2197895 A	29-11-1995
			ZA	9503752 A	11-01-1996
EP 0461986	A	18-12-1991	FR	2663328 A	20-12-1991
			AT	132861 T	15-01-1996
			AU	647481 B	24-03-1994
			AU	7843491 A	19-12-1991
			BR	1100207 A	05-10-1999
			CA	2044484 A,C	15-12-1991
			CZ	9101818 A	19-01-1994
			DE	69116237 D	22-02-1996
			DE	69116237 T	25-07-1996
			DK	461986 T	28-05-1996
			ES	2084792 T	16-05-1996
			FI	912899 A	15-12-1991
			GR	3019197 T	30-06-1996
			HK	1000598 A	09-04-1998
			HU	61736 A	01-03-1993
			HU	9500617 A	28-11-1995
			IE	74709 B	30-07-1997
			IL	98479 A	27-11-1995
			JP	2620422 B	11-06-1997
			JP	4321676 A	11-11-1992
			KR	213531 B	02-08-1999
			LT	704 A,B	31-01-1995
			LV	10433 A,B	20-02-1995
			MX	9203360 A	01-07-1992
			NO	180195 B	25-11-1996
			NZ	238516 A	27-09-1993
			PL	165842 B	28-02-1995

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR 00/01790

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0461986 A		PT 97944 A,B	31-03-1992
		RU 2133741 C	27-07-1999
		RU 2070194 C	10-12-1996
		US 5296596 A	22-03-1994
		US 5231092 A	27-07-1993
		ZA 9104572 A	25-03-1992
<hr/>			

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

numéro internationale No
PCT/FR 00/01790

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 C07D295/06 C07D295/02 C07D295/08 A61K31/55 A61P25/00		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 C07D A61K A61P		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 98 04251 A (BROECK DIDIER VAN ; SANOFI SA (FR); FERRARA PASCUAL (FR); PAUL RAYM) 5 février 1998 (1998-02-05) page 26 ---	1,12
X	FR 2 159 369 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 22 juin 1973 (1973-06-22) page 9 ---	1,12
X	WO 89 12443 A (FISONS CORP) 28 décembre 1989 (1989-12-28) page 23 -page 45; exemples 1-39 --- <div style="text-align: center;">-/-</div>	1,12
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Catégories spéciales de documents cités:</p> <p>*A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>*E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>*L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>*O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>*P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>*T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>*X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>*Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>*Z* document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <div style="text-align: center; font-weight: bold;">23 novembre 2000</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <div style="text-align: center; font-weight: bold;">08/12/2000</div>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Bader, K</div>

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE CHEMABS 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; BASARAB, GREGORY S. ET AL: "Design of sterol reductase inhibitors. Insights into the binding conformation of tertiary amine fungicides" retrieved from STN Database accession no. 118:2375 XP002153652 abrégé & ACS SYMP. SER. (1992), 504(SYNTH. CHEM. AGROCHEM. III), 414-27 ,</p>	1
X	<p>--- DATABASE CHEMABS 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ZHANG, MING QIANG ET AL: "Novel stereoselective calcium channel ligands of the diphenylalkylamine-type" retrieved from STN Database accession no. 119:130911 XP002153653 abrégé & BIOORG. MED. CHEM. LETT. (1992), 2(10), 1283-8 ,</p>	1
X	<p>--- DATABASE CHEMABS 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; OMIYA, TOSHIMICHI: "N-Cinnamyl-N'-benzhydrylpiperazines" retrieved from STN Database accession no. 83:97373 XP002153654 abrégé & JP 50 004086 A (FUJIKAWA AND CO., LTD., JAPAN) 16 janvier 1975 (1975-01-16) page 665</p>	1
X	<p>--- ZHANG, M. Q. ET AL: "Calcium antagonism and structure-affinity relationships of terfenadine, a histamine H1 antagonist, and some related compounds" J. PHARM. PHARMACOL., vol. 45, no. 1, 1993, pages 63-66, XP000964893 page 64</p> <p>--- -/--</p>	1

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	ZHANG M -Q ET AL: "OPTICALLY ACTIVE ANALOGUES OF EBASTINE: SYNTHESIS AND EFFECT OF CHIRALITY ON THEIR ANTIHISTAMINIC AND ANTIMUSCARINIC ACTIVITY" CHIRALITY, US, WILEY-LISS, NEW YORK, vol. 6, no. 8, 1994, pages 631-641, XP000613077 ISSN: 0899-0042 page 638; tableau 2	1
A	REITZ, ALLEN B. ET AL: "Orally Active Benzamide Antipsychotic Agents with Affinity for Dopamine D2, Serotonin 5-HT1A, and Adrenergic.alpha.1 Receptors" J. MED. CHEM., vol. 41, no. 12, 1998, pages 1997-2009, XP002153651 page 2000	1,12-14
A	WO 95 30659 A (WARNER LAMBERT CO) 16 novembre 1995 (1995-11-16) page 20	1,12-14
A	EP 0 461 986 A (SANOFI SA) 18 décembre 1991 (1991-12-18) cité dans la demande page 3	1,12-14

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9804251	A	05-02-1998	FR 2751645 A	30-01-1998
			AU 3855197 A	20-02-1998
			BR 9711606 A	24-08-1999
			CN 1226825 A	25-08-1999
			CZ 9900242 A	12-05-1999
			EP 0917464 A	26-05-1999
			HU 9902806 A	28-04-2000
			JP 2000500782 T	25-01-2000
			NO 990401 A	25-03-1999
			SK 7999 A	18-01-2000
FR 2159369	A	22-06-1973	AU 4862072 A	09-05-1974
			BE 790971 A	07-05-1973
			DE 2254893 A	17-05-1973
			JP 48056817 A	09-08-1973
			ZA 7207923 A	26-06-1974
WO 8912443	A	28-12-1989	US 4855462 A	08-08-1989
			US 4912222 A	27-03-1990
			AU 3850389 A	12-01-1990
			DK 39490 A	11-04-1990
			EP 0347123 A	20-12-1989
			JP 3500053 T	10-01-1991
			PT 90868 A	29-12-1989
JP 50004086	A	16-01-1975	AUCUN	
WO 9530659	A	16-11-1995	US 5486517 A	23-01-1996
			AU 2197895 A	29-11-1995
			ZA 9503752 A	11-01-1996
EP 0461986	A	18-12-1991	FR 2663328 A	20-12-1991
			AT 132861 T	15-01-1996
			AU 647481 B	24-03-1994
			AU 7843491 A	19-12-1991
			BR 1100207 A	05-10-1999
			CA 2044484 A,C	15-12-1991
			CZ 9101818 A	19-01-1994
			DE 69116237 D	22-02-1996
			DE 69116237 T	25-07-1996
			DK 461986 T	28-05-1996
			ES 2084792 T	16-05-1996
			FI 912899 A	15-12-1991
			GR 3019197 T	30-06-1996
			HK 1000598 A	09-04-1998
			HU 61736 A	01-03-1993
			HU 9500617 A	28-11-1995
			IE 74709 B	30-07-1997
			IL 98479 A	27-11-1995
			JP 2620422 B	11-06-1997
			JP 4321676 A	11-11-1992
			KR 213531 B	02-08-1999
			LT 704 A,B	31-01-1995
			LV 10433 A,B	20-02-1995
			MX 9203360 A	01-07-1992
			NO 180195 B	25-11-1996
			NZ 238516 A	27-09-1993
			PL 165842 B	28-02-1995

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

numéro internationale No
PCT/FR 00/01790

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0461986 A		PT 97944 A,B	31-03-1992
		RU 2133741 C	27-07-1999
		RU 2070194 C	10-12-1996
		US 5296596 A	22-03-1994
		US 5231092 A	27-07-1993
		ZA 9104572 A	25-03-1992
<hr/>			

